

**I PRIEDAS**

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,  
<PAREIŠKĖJŲ>, <REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ> VALSTYBĖSE NARĖSE  
SĄRAŠAS, NORVEGIJOJE IR ISLADIJOJE**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>&lt;Sugalvotas pavadinimas&gt;</u> <u>&lt;Pavadinimas&gt;</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austrija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austrija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austrija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austrija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograft	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograft	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograft	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Belgija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograft	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Kipras	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Kipras	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Kipras	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Kipras	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Kipras	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Kipras	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Čekija	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čekija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Čekija	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čekija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Čekija	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čekija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Čekija	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čekija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Vokietija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Vokietija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Vokietija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Vokietija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vokietija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Danija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Danija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Danija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Danija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Graikija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Graikija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti

Graikija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Graikija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Graikija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Graikija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Graikija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Graikija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Ispanija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ispanija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Ispanija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ispanija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Ispanija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ispanija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Ispanija	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ispanija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Suomija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti

Suomija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulē	Gerti
Suomija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulē	Gerti
Suomija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti i venā
Prancūzija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prancūzija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulē	Gerti
Prancūzija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prancūzija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulē	Gerti
Prancūzija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prancūzija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulē	Gerti
Prancūzija	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prancūzija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti i venā
Vengrija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulē	Gerti
Vengrija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulē	Gerti

Vengrija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Vengrija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Airija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Airija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Airija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Airija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Airija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Airija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Airija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Airija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti

Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Italija	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Liuksemburgas	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograft	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Liuksemburgas	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograft	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Liuksemburgas	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograft	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Liuksemburgas	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograft	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Olandija (Nyderlandai)	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Olandija (Nyderlandai)	Prograft	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Olandija (Nyderlandai)	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Olandija (Nyderlandai)	Prograft	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Olandija (Nyderlandai)	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Olandija (Nyderlandai)	Prograft	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti



Olandija (Nyderlandai)	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Olandija (Nyderlandai)	Prograft	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Norvegija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Norvegija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Norvegija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Norvegija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Lenkija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Lenkija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Lenkija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Lenkija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Portugalija	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Portugalija	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Portugalija	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Portugalija	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Slovakija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Slovakija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulė	Gerti
Slovakija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Vokietija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Slovėnija	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovėnija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulė	Gerti

Slovénija	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovénija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulè	Gerti
Švedija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulè	Gerti
Švedija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulè	Gerti
Švedija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulè	Gerti
Švedija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Didžioji Britanija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Didžioji Britanija	Prograf	0,5 mg	Kieta kapsulè	Gerti
Didžioji Britanija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Didžioji Britanija	Prograf	1 mg	Kieta kapsulè	Gerti
Didžioji Britanija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Didžioji Britanija	Prograf	5 mg	Kieta kapsulè	Gerti

Didžioji Britanija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Didžioji Britanija	Prograf	5 mg/ml	Koncentratas infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
--------------------	---	---------	---------	----------------------------------	----------------

## **II PRIEDAS**

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR EMEA PATEIKIAMOS PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ  
SANTRAUKOS BEI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGŲ PAKEITIMO PAGRINDAS**

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### PROGRAF / PROGRAFT KIETŲ KAPSULIŲ IR KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDRA SANTRAUKA

Dėl to, kad originalaus vaisto Prograf ir asociuotų pavadinimų preparato charakteristikų santraukos (SPC) skirtingose Europos Sąjungos valstybėse narėse nesutampa, ir dėl to, kad yra priimti skirtingi nacionaliniai nutarimai, iškilo būtinybė harmonizuoti Prograf ir asociuotų pavadinimų SPC visoje Europoje.

„Fujisawa GmbH“, veikdama visų registravimo liudijimų turėtojų vardu (žr. I priedą), pateikė paraišką dėl jų gaminamo vaisto Prograf ir asociuotų pavadinimų 0.5, 1 ir 5 mg kietų kapsulių (vartojamų geriamąja forma), taip pat Prograf ir asociuotų pavadinimų vaistų 5 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui (intraveninėms injekcijoms) harmonizavimo pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį.

Kokybės aspektai neįeina į šią arbitražo procedūrą, tačiau buvo svarstomi žemiau išvardinti veiksmingumo ir saugumo klausimai:

- Veiksmingumo klausimai

#### Inkstų transplantacija:

Takrolimo veiksmingumas inkstų transplantacijos atvejais buvo tiriamas, atlikus keletą tyrimų, taikant skirtingus gydymo režimus, ir šiuo metu gali būti laikomas pripažintu gydymo variantu, vartojant jį tiek pirminei imunosupresijai, tiek gyvybei pavojingos būklės gydymui.

Įvairiuose tyrimuose dalyvavo nedidelis skaičius vaikų, tačiau atliktas vienas randomizuotas kontroliuojamas 6 mėnesių trukmės pediatrinis tyrimas (lyginant su ciklosporino mikroemulsija ir derinant su kortikosteroidais bei aztioprinu). Vis dėlto, vienas iš didžiausių pediatrinės indikacijos pavojų yra ilgalaikių duomenų trūkumas. Tai turi būti ištaisyta, pateikus tolesnio tyrimo paraišką.

#### Suaugusiųjų širdies transplantacija:

Takrolimas pripažintas kaip ciklosporiną pakeičiantis vaistas, vartojamas imunosupresijai po širdies transplantacijos. Šis faktas buvo patvirtintas, sukauptus ilgalaikę šio vaisto vartojimo patirtį įvairiuose Europos ir JAV centruose. Duomenys, gauti iš Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos sąjungos (ISHLT) registro, patvirtina MAH bandomojo tyrimo, skirto pirminei širdies transplantacijai, rezultatus, taip pat rezultatus, gautus atlikus tam tikrą skaičių vienacentrių, atvirų, randomizuotų ir nerandomizuotų tyrimų. Remiantis šiais duomenimis, takrolimo veiksmingumą galima laikyti pripažintu.

Įrodyta, kad gydant ūmaus atmetimo epizodus, takrolimo vartojimas arba žymiai pagerino histologinės endomiokardo biopsijos rezultatus atmetimo atžvilgiu, arba sustabdė atmetimo reakciją. Didesnė dalis duomenų, pagrindžiančių šią indikaciją, kaip ir tikėtasi, yra retrospektyvūs. Tačiau tokiais atvejais, kai tikėtina baigtis yra pakartotinė transplantacija arba mirtis, derėtų taikyti liberalesnę požiūrį į šią indikaciją.

#### Vaikų širdies transplantacija:

Duomenys apie vaikų širdies transplantacijos atvejus yra negausūs, kadangi kasmet atliekama nedaug tokių transplantacijų. ISHLT metinėje ataskaitoje pateikta papildoma svarbi informacija apie šio vaisto vartojimą vaikų širdies transplantacijos atveju. Kaip matome iš paskelbtų duomenų ir ISHLT metinės ataskaitos, takrolimas gali pakeisti ciklosporiną, taikant jį pirminei imunosupresinei terapijai.

Įrodyta, kad gydant ūmaus atmetimo epizodus, takrolimo vartojimas arba žymiai pagerino histologinės endomiokardo biopsijos rezultatus atmetimo atžvilgiu, arba sustabdė atmetimo reakciją. Didesnė dalis duomenų, pagrindžiančių šią indikaciją, kaip ir tikėtasi, yra retrospektyvūs. Tačiau tokiais atvejais, kai tikėtina baigtis yra pakartotinė transplantacija arba mirtis, derėtų taikyti liberalesnę požiūrį į šią indikaciją.

#### Kepenų transplantacija:

Atlikus daug nedidelės apimties ir keletą vidutinės apimties klinikinių tyrimų, gauta pagrįstų įrodymų, kad takrolimas yra veiksmingas imunitetą slopinantis vaistas, vartojamas palaikomajam gydymui, derinant jį su kitais kartu vartojamais vaistais. Lyginant tiesiogiai su ciklosporinu, takrolimas pasirodė šiek tiek pranašesnis. Šį teiginį patvirtina ir tas faktas, kad didesniai skaičiai pacientų prireikia keisti gydymą, pereinant nuo ciklosporino prie takrolimo, o ne atvirkščiai. Būtų tikslinga pripažinti situaciją *de facto*, kad takrolimas vartojamas pirminio atmetimo ir gyvybei pavojingos būklės gydymo atvejais kaip imunitetą slopinantis vaistas po kepenų transplantacijos ir patvirtinti jo atitinkamą terapinę indikaciją.

#### Kitų organų transplantacijos (plaučiai, kasa ir žarnos)

Nurodytos dozės, rekomenduojamos gydant nuo atmetimo reakcijos, taikomos „kitiems organams“. Šios dozės, rekomenduojamos plaučių, kasos ir žarnų transplantacijos atvejais, pagrįstos ir apribotos, remiantis perspektyvinių klinikinių tyrimų duomenimis.

Buvo padaryta keletas SPC pataisymų, ypač susijusių su klinikinėmis indikacijomis (4.1) ir tame skyriuje, kur aprašyta posologija ir vartojimo būdas (4.2).

Be to, į skyrius, skirtus specialioms išpėjimams ir atsargumo priemonėms (4.4) sąveikai su kitais preparatais ir kitokiai sąveikai (4.5) ir farmakokinetinėms savybėms (5.2), buvo įtraukti klinikinės farmakologijos rezultatai.

- Saugumo klausimai

Duomenų apie takrolimo saugumą bazė yra fragmentiška ir nepatikima. Klinikiniai tyrimai, atlikti tikrinant indikacijas, skirtingas nuo kepenų ir inkstų transplantacijos, buvo gana mažos apimties ir vykdomi daugiau pačių tyrėjų, o ne MAH. Net ir kepenų ir inkstų transplantacijos atvejais atlikti tyrimai buvo tik vidutinės apimties.

Reikia pažymėti, kad takrolimas ir ciklosporinas turi polinkį sukelti netoleranciją gliukozei ir skatina klinikinių cukrinio diabeto požymių pasireiškimą.

Laikui bėgant, gali sustiprėti ilgalaikės imunosupresijos pasekmės, infekcijos ir navikų susidarymas, tačiau šis klausimas nebuvo nagrinėjamas. Buvo pateikti tik nerimti atskirų pacientų ar nedidelio skaičiaus pacientų su skirtingomis organų transplantacijos indikacijomis aprašymai. Ilgalaikės takrolimo saugumo charakteristikos nebuvo sistemingai tiriamos.

Buvo padaryta keletas įvairių SPC dalių pataisymų. Skyrius apie kontraindikacijas (4.3) liko nepakeistas. Buvo pakeista formuluotė skyriuje apie nėštumą ir žindymą (4.6), siekiant padidinti aiškumą ir suderinti ją su preparato charakteristikų santraukos instrukcija. Buvo pataisyti neatitikimai tarp 4.6 (Nėštumo ir žindymo laikotarpis) ir 5.3 (Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys) skyrių bei įtraukta daugiau informacijos apie vyrų vaisingumą. Skyrius apie nepageidaujamą poveikį (4.8) buvo suderintas su preparato charakteristikų santraukos instrukcija. Klasifikacija ir terminologija buvo pataisytos pagal MeDRA sistemos organų kategorijas.

## **Naudos ir pavojaus įvertinimas**

Remiantis MAH pateikta dokumentacija ir mokslinė diskusija Komitete, CPMP nusprendė, kad Prograf ir asocijuotų pavadinimų vaistų naudos ir pavojaus santykis yra teigiamas, vartojant juos šiems tikslams:

- Alotransplantatų recipientams kepenų, inkstų ar širdies transplantato atmetimo reakcijos profilaktikai.
- Alotransplantatų atmetimo reakcijos, atsparios gydymui kitais imunosupresiniais vaistais, gydymui.

Skirtumų klausimas, iškeltas pranešimo pradžioje, buvo išspręstas.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS (-Ų), ŽENKLINIMO IR INFORMACINIO LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS**

Kadangi

- pranešimo tikslas buvo preparato charakteristikų santraukos harmonizavimas,
- preparato charakteristikų santrauka, ženklিনimas ir informacinis lapelis, pasiūlyti registravimo liudijimo turėtojų, buvo įvertinti, remiantis pateikta dokumentacija ir mokslinė diskusija Komitete,

CHMP rekomendavo pakeisti registravimo liudijimus, kurių preparato charakteristikų santraukos, ženklিনimas ir informacinis lapelis pateikti CHMP Nuomonės apie Prograf ir asocijuotus pavadinimus III priede (žr. I priedą).



**III PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg kietos kapsulės

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg kietos kapsulės

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg kietos kapsulės

*[Žr. I priedą - pildyti savo šalies kalba]*

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

*[Pildyti savo šalies kalba]*

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. VAISTO FORMA

*[Pildyti savo šalies kalba]*

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems persodintos donoro kepenys, inkstai arba širdis, transplantato atmetimo profilaktikai

Alotransplantato atmetimo reakcijai, atspariai kitiems imunosupresoriams, gydyti.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas> turi atidžiai kontroliuoti patyręs ir tinkamomis techninėmis priemonėmis aprūpintas personalas. Vaistu gali gydyti ir pradėti keisti imunosupresinį gydymą tik tie gydytojai, kurie turi sukaupę patyrimo apie imunosupresinį gydymą ir pacientų su persodintais organais gydymą.

#### **Bendros taisyklės**

Žemiau rekomenduojamos pradinės vaisto dozės yra tik bendras nurodymas. <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės pirmiausia turi būti pagrįstos individualiu paciento atmetimo reakcijos įvertinimu ir tolerancija, kuri nustatoma pagal kraujo tyrimo duomenis (žr. žemiau apie rekomenduojamą vaisto koncentraciją kraujyje). Atsiradus atmetimo reakcijos požymiams, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo galimus pakeitimus. <(Sugalvotas) pavadinimas> galima švirkšti į veną arba duoti gerti. Dažniausiai palaikomoji vaisto dozė skiriama gerti. Prireikus, galima kapsulės turinį išstiprinti ir supilti per zondą, įvestą į skrandį pro nosį.

Paprastai <(Sugalvotas) pavadinimas> skiriama kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistais pooperacinio laikotarpio pradžioje. Atsižvelgiant į pasirinktą imuninio slopinimo režimą, <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė gali būti labai kintanti.

#### **Vartojimo būdas**

Rekomenduojama geriamojo vaisto paros dozę padalyti į dvi dalis (pvz., gerti iš ryto ir vakare). Kapsulę reikia nuryti tuoj pat išėmus iš lizdinės pakuotės, užsigeriant skysčiu (geriausia vandeniui). Norint, kad vaisto absorbcija būtų maksimali, kapsules reikėtų gerti nevalgius - 1 valandą prieš valgį arba praėjus mažiausiai 2-3 val. po valgyimo (žr.sk. 5.2).

#### **Vartojimo trukmė**

Atmetimo reakcijai slopinti reikia palaikyti imunosupresinį poveikį, todėl geriamojo vaisto vartojimo trukmės apribojimų nustatyti negalima.

## **Dozės po kepenų transplantacijos**

### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika suaugusiesiems

Gydyti geriamąja <(Sugalvotas) pavadinimas> forma pradedama skiriant 0,10-0,20 mg/kg kūno svorio per parą dozę, padalijus ją į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Vaisto galima pradėti duoti gerti praėjus maždaug 12 valandų po operacijos.

Jei šios vaisto dozės pacientas dėl sveikatos būklės negali gerti, reikia 24 val. infuzuoti į veną 0,01-0,05 mg/kg kūno svorio per parą dozę.

### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika vaikams

Pradinę geriamąją 0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia padalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Jei dėl būklės pacientas vaisto negali gerti, reikia pradinę vaisto dozę, 0,05 mg/kg kūno svorio per parą, sulašinti į veną per 24 valandas.

### Dozės parinkimas suaugusiesiems ir vaikams potransplantaciniu laikotarpiu

Potransplantaciniu laikotarpiu <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė paprastai yra mažesnė. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imuniteto slopinimo preparatais ir tokiu būdu palikti tik monoterapiją <(Sugalvotas) pavadinimas>. Paciento būklės pagerėjimas po transplantacijos gali pakeisti takrolimo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

### Atmetimo reakcijai suaugusiesiems ir vaikams gydyti

Atmetimo epizodams gydyti buvo vartojamos didesnės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės, papildomai vartojami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pastebėjus toksinio poveikio požymių (pvz., išreikštų nepageidaujamo poveikio požymių – žr.sk. 4.8), <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę gali reikėti mažinti.

Pereinant nuo kitų vaistų prie <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimo, gydymą reikia pradėti geriamąja doze, kuri skiriama pirminei imunosupresijai gydyti.

Apie perėjimą nuo gydymo ciklosporinu prie gydymo <(Sugalvotas) pavadinimas> žr. sk. „Dozės ypatingoms žmonių grupėms“.

## **Dozės po inkstų transplantacijos**

### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika suaugusiesiems

Gydyti geriamąją <(Sugalvotas) pavadinimas> forma pradedama skiriant 0,20-0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę, padalijus ją į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Vaisto galima pradėti duoti gerti praėjus maždaug 24 valandoms po operacijos.

Jei šios vaisto dozės pacientas dėl sveikatos būklės negali gerti, reikia 24 val. infuzuoti į veną 0,05-0,10 mg/kg kūno svorio per parą.

### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika vaikams

Pradinę geriamąją 0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia padalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Jei dėl būklės pacientas vaisto negali gerti, reikia pradinę vaisto dozę, 0,075-0,100 mg/kg kūno svorio per parą, sulašinti į veną per 24 valandas.

### Dozės parinkimas suaugusiesiems ir vaikams potransplantaciniu laikotarpiu

Potransplantaciniu laikotarpiu <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė paprastai yra mažesnė. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imuniteto slopinimo preparatais ir tokiu būdu palikti tik gydymą dviem preparatais, kai <(Sugalvotas) pavadinimas> lieka baziniu vaistu. Paciento būklės pagerėjimas po transplantacijos gali pakeisti takrolimo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

### Atmetimo reakcijai suaugusiesiems ir vaikams gydyti

Atmetimo epizodams gydyti buvo vartojamos didesnės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės, papildomai vartojami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pastebėjus toksinio poveikio požymių (pvz., išreikštų nepageidaujamo poveikio požymių – žr.sk. 4.8), <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę gali reikėti mažinti.

Pereinant nuo kitų vaistų prie <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimo, gydymą reikia pradėti geriamąja doze, kuri skiriama pirminei imunosupresijai gydyti.

Apie perėjimą nuo gydymo ciklosporinu prie gydymo <(Sugalvotas) pavadinimas> žr. sk. „Dozės ypatingoms žmonių grupėms“.

## **Dozės po širdies transplantacijos**

### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika suaugusiesiems

<(Sugalvotas) pavadinimas> gali būti vartojamas su antikūnų indukcija (sudarant sąlygas vėlesniai <(Sugalvotas) pavadinimas> gydymo pradžiai) arba, esant stabiliai ligoonio būklei, be antikūnų indukcijos.

Po antikūnų indukcijos, geriamuoju <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia pradėti gydyti 0,075 mg/kg kūno svorio per parą doze, dalijant ją į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Vaisto reikia pradėti duoti po operacijos penkių dienų laikotarpiu, kai tik paciento būklė tampa stabilia. Jei dėl sveikatos būklės reikalingos dozės pacientas negali išgerti, reikia pradėti nuolat 24 valandas infuzuoti preparato į veną 0,01-0,02 mg/kg kūno svorio per parą.

Paskelbta alternatyvi gydymo taktika, kai gerti takrolimo buvo duodama per pirmąsias valandas po transplantacijos. Šis būdas buvo vartojamas gydyti pacientams nesant organų sutrikimų (pvz., inkstų funkcijos sutrikimų). Tokiais atvejais iš pradžių takrolimo buvo duodama gerti po 2-4 mg per parą derinant su mikofenolato mofetiliu ir kortikosteroidais arba derinant su sirolimu ir kortikosteroidais).

#### Transplantato atmetimo profilaktika vaikams

Vaikams po širdies persodinimo <(Sugalvotas) pavadinimas> buvo vartojamas kartu su antikūnų indukcija arba be jos. Pacientams, kuriems antikūnų indukcija neskirta, jei <(Sugalvotas) pavadinimas> gydymas pradedamas švirksčiant į veną, rekomenduojama pradinė dozė yra 0,03-0,05 mg/kg kūno svorio per parą infuzuojant 24 valandas, norint pasiekti, kad kraujyje susidarytų 15-25 ng/ml takrolimo koncentracija. Kai tik įmanoma, reikia pereiti prie vaisto vartojimo geriant jį. Baigus vaisto švirksči į veną, per 8-12 valandų paskiriama gerti pirmoji dozė turi būti 0,30 mg/kg kūno svorio per parą.

Po antikūnų indukcijos, jei <(Sugalvotas) pavadinimas> gydyti pradedama vaisto geriant, rekomenduojama pradinė dozė yra 0,10-0,30 mg/kg kūno svorio per parą, dalijant dozę į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare).

#### Dozės parinkimas suaugusiesiems ir vaikams potransplantaciniu laikotarpiu

Potransplantaciniu laikotarpiu dozė dažniausiai sumažinama. Paciento būklės gerėjimo po transplantacijos metu gali pakisti takrolimo farmakokinetika ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti dozę.

#### Atmetimo reakcijai suaugusiesiems ir vaikams gydyti

Atmetimo epizodų gydymui buvo vartojamos didesnės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės, papildomai vartojami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai.

Pereinant suaugusiesiems į gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, jo pradinę geriamąją 0,15 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia dalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare).

Pereinant vaikams į gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, jo pradinę geriamąją 0,20-0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia dalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare).

Apie perėjimą nuo gydymo ciklosporinu prie gydymo <(Sugalvotas) pavadinimas> žr. sk. „Dozės ypatingsoms pacientų grupėms“.

### **Dozės esant atmetimo reakcijai po kitų organų transplantacijos**

Dozės, rekomenduojamos vartoti po plaučių, kasos ir žarnyno transplantacijos pagrįstos ribotais prospektyvinių klinikinių tyrimų duomenimis. Pacientams po plaučių persodinimo <(Sugalvotas) pavadinimas> iš pradžių duodama gerti po 0,10-0,15 mg/kg kūno svorio per parą, po kasos persodinimo iš pradžių duodama gerti po 0,2 mg/kg kūno svorio per parą, po žarnų persodinimo – 0,3 mg/kg kūno svorio per parą.

### **Dozės ypatingsoms pacientų grupėms**

#### Kepenų veiklos sutrikimas

Norint išlaikyti numatytą ribų vaisto koncentraciją kraujyje, esant kepenų veiklos sutrikimui, dozė gali prireikti sumažinti.

#### Inkstų veiklos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija neturi reikšmės takrolimo farmakokinetikai, dozės koreguoti nereikia. Tačiau, atsižvelgiant į takrolimo nefrotoksinio poveikio galimybę, patariama atidžiai kontroliuoti inkstų funkciją (įskaitant kreatinino koncentracijos kraujyje tyrimą, kreatinino klirensą apskaičiavimą, išsiskiriančio šlapimo kiekio matavimą).

#### Vaikai

Norint vaikams pasiekti panašią vaisto koncentraciją kraujyje kaip suaugusiesiems, jiems dažniausiai reikia skirti 1,5-2 kartus didesnę vaisto dozę.

#### Senyvi pacientai

Kol kas nėra gauta jokių duomenų, rodančių, kad senyviems pacientams reikėtų koreguoti vaisto dozę.

### Perėjimas nuo gydymo ciklosporinu

Keičiant pacientų gydymą ciklosporinu į gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, reikia laikytis atsargumo (žr. 4.4 ir 4.5 sk.). Gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia pradėti nustačius ciklosporino koncentraciją kraujyje ir įvertinus paciento būklę. Jei ciklosporino koncentracija kraujyje yra padidėjusi, gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia atidėti. Praktiškai gydyti <(Sugalvotas) pavadinimas> pradedama po 12-24 val., kai baigiama vartoti ciklosporino. Tęsiant perėjimą nuo gydymo ciklosporinu, reikia tirti jo koncentraciją kraujyje, nes gali būti pakitęs ciklosporino klirensas.

### **Rekomenduojamos vaisto koncentracijos tyrimai visame kraujyje**

Dozę reikia nustatyti pagal atmetimo reakcijos simptomų įvertinimą ir kiekvieno paciento toleranciją vaistui.

Optimalios vaisto dozės parinkimui, takrolimo koncentracija visame kraujyje gali būti nustatoma naudojant įvairius imunologinius tyrimus, įskaitant pusiau automatinį mikrodalelių imunofermentinį tyrimą (*angl. – MEIA*). Literatūros duomenis apie vaisto koncentraciją su konkreto ligo duomenimis lyginti reikia atsargiai, remiantis žiniomis apie naudotus tyrimo metodus. Dabar medicinos praktikoje vaisto koncentracija visame kraujyje kontroliuojama naudojant imunofermentinius metodus.

Takrolimo koncentracija kraujyje turi būti kontroliuojama pooperaciniu laikotarpiu. Kai vaistas geriamas, kraują tyrimui reikia imti praėjus po išgėrimo 12 valandų, prieš pat kitos vaisto dozės vartojimą. Vaisto koncentracijos kraujyje tyrimo dažnumas priklauso nuo tokių tyrimų poreikio vertinant ligo būklę. Kadangi <(Sugalvotas) pavadinimas> yra vaistas, pasižymintis mažu klirensu, jo koncentracijos kraujyje pakitimai išryškėja praėjus kelioms dienoms po dozės korekcijos. Vaisto koncentracijos kraujyje tyrimus ankstyvuojau laikotarpiu po transplantacijos reikia atlikti 2 kartus per savaitę, vėliau, taikant palaikomąjį gydymą, tai daroma periodiškai. Takrolimo koncentraciją kraujyje reikia kontroliuoti po vaisto dozės koregavimo, pakeitus imunosupresinių medikamentų vartojimą, po to, kai kartu skiriama vartoti preparatų, kurie gali pakeisti takrolimo koncentraciją kraujyje (žr.sk. 4.5). Klinikinių tyrimų įvertinimas rodo, kad dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi, jei takrolimo koncentracija kraujyje palaikoma mažesnė kaip 20 ng/ml. Vertinant vaisto koncentraciją kraujyje, būtina atsižvelgti į paciento klinikinę būklę.

Praktiškai, vaisto koncentracija visame kraujyje ankstyvuojau transplantaciniu laikotarpiu po kepenų persodinimo dažniausiai esti 5-20 ng/ml, po inkstų ir širdies persodinimo – 10-20 ng/ml. Vėliau, palaikomojo gydymo laikotarpiu, vaisto koncentracija kraujyje po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo esti 5-15 ng/ml.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas takrolimui arba kitiems makrolidams.

Padidėjęs jautrumas bet kuriai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pradiniu potransplantaciniu periodu paprastai reikia stebėti tokius rodiklius: kraujospūdį, EKG, neurologinę ir bendrą organizmo būklę, gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius, elektrolitų koncentraciją kraujyje (ypač kalio), atlikti kepenų ir inkstų funkcinis mėginius, kraujo ląstelių sudėtį, krešumą, baltymo kiekį kraujo plazmoje. Nustačius kliniškai reikšmingų pakitimų, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo tikslinimą.

Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia vengti vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), ar kitų vaistažolių, nes dėl sąveikos gali sumažėti kraujyje takrolimo koncentracija ir jo poveikis (žr. sk. 4.5. Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika). Kadangi viduriuojant takrolimo koncentracija kraujyje gali reikšmingai pasikeisti, tokiais atvejais takrolimo koncentraciją reikia tirti papildomai.

Reikia vengti kartu vartoti ciklosporino ir takrolimo; takrolimą vartojančius pacientus, kurie anksčiau vartojo ciklosporino, reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.2 ir 4.5 sk.).

Retai pasitaiko širdies skilvelių arba pertvaros hipertrofija, vertinama kaip kardiomiopatija. Dažniausiai tai yra laikini pakitimai, pirmiausia atsirandantys vaikams, kuriems takrolimo

koncentracija kraujyje yra žymiai didesnė negu rekomenduojama. Nustatyta, kad šiuos pakitimus gali nulemti ir kitos priežastys – anksčiau buvusi širdies liga, kortikosteroidai, hipertenzinė liga, inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas, infekcinės ligos, skysčių kiekio perdozavimas, patinimai. Todėl pacientų, turinčių rizikos faktorių, ypač mažų vaikų ir pacientų, kurie gydomi didelėmis imunosupresantų dozėmis, būklė turi būti kontroliuojama atliekant echokardiografiją, EKG iki transplantacijos operacijos ir po jos (pvz., pradžioje kas trys mėnesiai, vėliau kas 9-12 mėnesių). Nustačius pakitimų, reikia mažinti <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę arba keisti ją kitais imunosupresiniais preparatais. Takrolimas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, tačiau apie *torsades de pointes* sukėlimą duomenų šiuo metu nepakanka. Reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

Pranešama, kad <(Sugalvotas) pavadinimas> gydomiems pacientams formuojasi Epšteino-Baro viruso (EBV) sukeltos limfoproliferacinės ligos. Pradėjus gydyti <(Sugalvotas) pavadinimas>, kartu negalima skirti vaistų, veikiančių limfocitus. Nurodoma, kad labai mažiems (jaunesniems negu dvejų metų), seronegatyviems EBV-VCA požiūriu vaikams, yra padidėjęs limfoproliferacinių ligų pavojus. Todėl šios grupės pacientams, prieš pradėdant gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, reikia atlikti kraujo tyrimą dėl EBV. Gydymo metu taip pat reikia kontroliuoti atliekant EBV PGR. Teigiama EBV PGR Gali likti kelis mėnesius ir viena pati nenurodo limfoproliferacinės ligos ar limfomos.

Kaip ir vartojant kitus imunosupresiją sukeliančius vaistus, siekiant išvengti piktybiniu požiūriu pavojingų odos pakitimų, reikia vengti saulės ir ultravioletinių spindulių – nešioti saugius drabužius, vartoti saugius tepalus su dideliu apsauginiu faktoriumi. Antrinio vėžio rizika, kaip ir vartojant kitus stiprius imunosupresinius darinius, nežinoma (žr. 4.8 sk.).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Metabolinė sąveika

Sisteminio būdu vartojamas takrolimas metabolizuojamas veikiant kepenų fermentui CYP3A4. Taip pat nustatyta, kad, veikiant CYP3A4, metabolizmas vyksta virškinamajame trakte – žarnų sienelėje. Jei kartu su takrolimu vartojami vaistai ar vaistažolių preparatai, slopinantys arba aktyvinantys CYP3A4, tai gali pakeisti takrolimo metabolizmą, padidinti ar sumažinti jo koncentraciją kraujyje. Todėl tais atvejais, kai kartu su takrolimu vartojami vaistai, galintys pakeisti CYP3A4 metabolizmą, patariama kontroliuoti takrolimo koncentraciją kraujyje ir koreguoti jo dozę, kad būtų galima išlaikyti panašų kiekį kraujyje (žr. 4.2 ir 4.4 sk.).

##### Metabolizmo inhibitoriai

Stebint ligonius nustatyta, kad takrolimo koncentraciją kraujyje didina šie preparatai: stipri sąveika nustatyta su tokiais priešgrybeliniais preparatais kaip ketokonazolis, flukonazolis, itrakonazolis ir vorikonazolis, makrolidų grupės antibiotiku eritromicinu arba ŽIV proteazių inhibitoriais (pvz., ritonaviru). Kartu vartojant šiuos preparatus, beveik visiems pacientams gali reikėti sumažinti takrolimo dozę. Silpnesnė sąveika stebėta su klotrimazoliu klaritromicinu josamicinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, danazoliu, etinilestradioliu, omeprazoliu ir nefazodonu.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad takrolimo metabolizmo galimais inhibitoriais yra šie preparatai: bromokriptinas, kortizonas, dapsonas, ergotaminas, gestodenas, lidokainas, mefenitoinas, mikonazolis, midazolamas, nilvadipinas, noretindronas, chinidinas, tamoksifenas (triacetil)oleandomicinas. Pranešama, kad greipfrutų sultys didina takrolimo koncentraciją kraujyje, todėl reikia vengti jas vartoti.

##### Metabolizmo induktoriai

Stebint ligonius nustatyta, kad takrolimo koncentraciją kraujyje mažina šie preparatai: stipri sąveika nustatyta su rifampicinu, fenitoinu, jonažole (*Hypericum perforatum*), dėl kurios beveik visiems pacientams reikėjo padidinti takrolimo dozę. Klinikiniu aspektu reikšminga sąveika taip pat stebėta su fenobarbitaliu. Nustatyta, kad palaikomosios kortikosteroidų dozės mažina takrolimo koncentraciją kraujyje.

Didelė prednizolono arba metilprednizolono dozė, skiriama esant ūmiai atmetimo reakcijai, gali padidinti arba sumažinti takrolimo koncentraciją kraujyje.

Karbamazepinas, metamizolis ir izoniazidas gali sumažinti takrolimo koncentraciją kraujyje.

#### Takrolimo poveikis kitų vaistų metabolizmui

Takrolimas yra žinomas CYP3A4 inhibitorius, todėl jo vartojimas kartu su vaistais, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4, gali turėti įtakos šių vaistų metabolizmui.

Vartojant kartu su ciklosporinu, pailgėja ciklosporino pusinės eliminacijos laikas. Be to, galimas sinerginis (papildomas) toksinis poveikis inkstams. Todėl ciklosporino ir takrolimo nepatariama vartoti kartu; takrolimą vartojančius pacientus, kurie anksčiau gydėsi ciklosporinu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 sk.).

Nustatyta, kad takrolimas didina kraujyje fenitoino koncentraciją.

Kadangi takrolimas gali sumažinti steroidų pagrindu pagamintų kontraceptikų klirensą ir padidinti hormonų kiekį, į tai reikia atsižvelgti pasirenkant kontracepcijos priemones.

Apie takrolimo sąveiką su statiniais duomenų nepakanka. Esami duomenys rodo, kad vartojant takrolimą kartu su statiniais pastarųjų farmakokinetika reikšmingiaus nesikeičia.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimas gali sumažinti pentobarbitalio ir antipirino klirensą ir pailginti jų pusinės eliminacijos laiką.

#### Kita sąveika, galinti sukelti klinikinius požymius

Vartojant takrolimo kartu su kitais vaistais, pasižyminčiais toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai (pvz., aminoglikozidais, girazės inhibitoriais, vankomicinu, kotrimoksazoliu, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, gancikloviru ar acikloviru), šis poveikis gali sustiprėti.

Sustiprėjęs toksinis poveikis inkstams stebėtas tuomet, kai kartu su takrolimu buvo vartojamas amfotericinas B ir ibuprofenas.

Kadangi takrolimo vartojimas gali būti susijęs su hiperkaliemija arba dėl jo vartojimo gali sustiprėti anksčiau buvusi hiperkaliemija, reikia vengti skirti didelę kalio dozę, skirti kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., amilorido, triamtereno arba sironolaktono).

Imunosupresoriai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas.

#### Susijungimas su kraujo baltymais

Takrolimas stipriai jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Dėl to galima sąveika su kitais vaistais, kurie pasižymi dideliu afinitetu kraujo plazmos baltymams (pvz., nesteroidiniais preparatais nuo uždegimo, geriamaisiais antikoagulantais ar geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto).

### **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėščiųjų stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimas prasiskverbia pro placentą. Negausūs transplantuotų organų recipientų stebėjimai rodo, kad, vartojant takrolimo, palyginti su kitais imunosupresiniu poveikiu pasižyminčiais vaistais, dažnesnio nepageidaujamo poveikio nėštumo eigai nėra. Šiuo metu kitų reikšmingų epidemiologinių duomenų nėra. Prireikus, jei nėra saugesnės alternatyvos, takrolimo galima vartoti nėščiosioms gydyti, kai gydymo nauda didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei vaisto buvo vartota nėštumo metu, patariama stebėti naujagimį dėl galimo nepageidaujamo takrolimo poveikio (ypač dėl poveikio inkstams). Grėšia priešlaikinis gimdymas (<37 sav.), taip pat naujagimio hiperkaliemija; pastaroji išnyksta savaime.

Duodant takrolimo vaisingoms žiurkėms ir triušių patelėms toksinį poveikį sukeliančiomis dozėmis, toksinis poveikis buvo nustatytas embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 sk.). Takrolimas turi įtakos žiurkių patinų vaisingumui (žr. 5.3 sk.).

#### Žindymo laikotarpis

Žmonių stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimo išsiskiria su žindyvės pienu. Kadangi negalima paneigti žalingo poveikio naujagimiui, vartojančios <(Sugalvotas) pavadinimas> moterys negali žindyti.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Takrolimas gali sukelti regėjimo ir nervų sistemos sutrikimus. Šis poveikis sustiprėja, jei kartu su <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojama alkoholio.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidajamų reakcijų ypatumus, susijusius su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, dažnai nustatyti sunku atsižvelgiant į pačios ligos ypatumus ir daugelio kitų kartu vartojamų vaistų poveikį.

Dauguma nepageidajamų reakcijų, kurios nurodomos žemiau, yra grįžtamojo pobūdžio ir (arba) išnyksta sumažinus vaisto dozę. Kai vaisto vartojama geriant, nepageidajamų reakcijų pasitaiko rečiau, palyginti su vartojimu švirkščiant į veną.

Nepageidajamas poveikis žemiau išvardytas mažėjančio dažnumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $> 1/10$ ), dažni ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nedažni ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ , tarp jų pavieniai atvejai).

### Infekcijos ir infestacijos

Kaip gerai žinoma pagal duomenis apie kitus stipriai imuninę sistemą slopinančius preparatus, kad takrolimu gydomiems pacientams dažnai padidėja pavojus susirgti infekcine liga (ją sukelia virusai, bakterijos, grybeliai ar pirmuonys). Gali pasunkėti prieš gydymą buvusios infekcinės ligos eiga. Gali būti tiek vietinė, tiek išplitusi infekcinė liga.

### Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai

Imunosupresiniais vaistais gydomiems ligoniams yra didesnis navikų susidarymo pavojus. Aprašyti su takrolimu susiję tiek gerybiniai, tiek piktybiniai navikai, įskaitant su EBV susijusias limfinio audinio proliferacinės ligas ir odos piktybinius darinius.

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitozė, pakitę eritrocitų tyrimo rodikliai;

Nedažni: krešumo sutrikimai, pakitę krešumo ir kraujavimo tyrimų rodmenys, pancitopenija, neutropenija;

Reti: trombocitopeninė purpura su trombų susidarymu, hipoprotrombinemija.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Vartojantiems takrolimą pacientams pasitaikė alerginių ir anafilaksinių reakcijų (žr. 4.4 sk.)

### Endokrininiai sutrikimai

Reti: nenormalus kūno ir veido plaukuotumas (hirsutizmas).

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: hiperglikemija, cukrinis diabetas, hiperkalemija;

Dažni: hipomagnezemija, hipofosfatemija, hipokalemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, apetito stoka, anoreksija, metabolinė acidozė, hiperlipidemija, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, kiti elektrolitų apykaitos sutrikimai;

Nedažni: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija.

### Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga;

Dažni: baimės pojūtis, konfūzija, orientacijos sutrikimas, depresija, depresinė nuotaika, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos ligos;

Nedažni: psichozės.

### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: tremoras, galvos skausmas;

Dažni: traukuliai, suvokimo sutrikimai, tariamasis jutimas ir jutimo sutrikimai, periferinė neuropatija, svaigulys, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos ligos;

Nedažni: koma, kraujosruvos galvos smegenyse ir smegenų kraujotakos sutrikimai, paralyžius, parėzė, encefalopatija, kalbos sutrikimai, amnezija;

Reti: padidėjęs tonusas;



Labai reti: miastenija.

#### Akių sutrikimai

Dažni: pablogėjęs regėjimas, fotofobija, akių ligos;

Nedažni: katarakta;

Reti: aklumas.

#### Ausies ir labirinto sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse;

Nedažni: susilpnėjusi klausa;

Reti: neurosensorinis kurtumas;

Labai reti: pablogėjusi klausa.

#### Širdies sutrikimai

Dažni: širdies išeminė liga, tachikardija;

Nedažni: skilvelių kilmės aritmijos ir širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, kardiomiopatijos, skilvelių hipertrofija, supraventrikulinės aritmijos, tvinkčiojimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai;

Reti: skysčio sankaupa perikarde;

Labai reti: echokardiogramos pakitimai.

#### Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs kraujospūdis;

Dažni: kraujosruvos, traukuliai, tromboembolinės komplikacijos, išemija, periferinių kraujagyslių ligos, sumažėjęs kraujospūdis;

Nedažni: infarktai, galūnių giliųjų kraujagyslių trombozė, šokas.

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai

Dažni: dusulys, parenchiminės plaučių ligos, skystis pleuros ertmėje, faringitas, kosulys, nosies užburkimas, nosies gleivinės uždegimas;

Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma;

Reti: ūminis kvėpavimo sutrikimų sindromas.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas;

Dažni: virškinimo trakto uždegimas, skrandžio ir žarnyno išopėjimas ir perforacija, kraujosruvos skrandyje ir žarnyne, stomatitas ir opos burnoje, ascitas, vėmimas, skrandžio ir pilvo skausmas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, kiti virškinimo sistemos sutrikimai;

Nedažni: paralyžinis žarnų nepraeinamumas, peritonitas, ūminis ir lėtinis pankreatitas, padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, gastroezofaginis refluksas, skrandžio išsytušinimo sulėtėjimas;

Reti: dalinis žarnų nepraeinamumas, kasos pseudocistos.

#### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: kepenų funkcijos ir fermentų kiekio pakitimai, cholestazė, gelta, kepenų audinio pažeidimas, hepatitas, tulžies latakų uždegimas;

Reti: kepenų arterijos trombozė, kepenų ligos dėl venų užakimo;

Labai reti: kepenų veiklos sutrikimas, tulžies latakų stenozė.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: niežulys, bėrimas, alopecija, spuogai, padidėjęs prakaitavimas;

Nedažni: dermatitas, jautrumas šviesai;

Reti: toksinė epidermolizė (Lajelio sindromas);

Labai reti: Stevenso-Džonsono sindromas.

#### Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija, mėšlungis, kojų, nugaros skausmas;  
Nedažni: sąnarių ligos.

#### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni: inkstų veiklos sutrikimas  
Dažni: inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas, oligurija, inkstų tubulinė nekrozė, toksinė nefropatija, šlapimo pakitimai, šlapimo pūsės ir šlapimtakų pažeidimo simptomai;  
Nedažni: anurija, hemolizinis ureminis sindromas;  
Labai reti: nefropatija, hemoraginis cistitas.

#### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: mėnesinių sutrikimas ir gimdinis kraujavimas.

#### Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: asteninė būseną, karščiavimas, patinimai, skausmas, diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, viršsvoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis;  
Nedažni: dauginiai organų pažeidimai, gripui panaši liga, temperatūros netolerancija, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas, nenormali savijauta, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis, sumažėjęs kūno svoris;  
Reti: troškulys, traukuliai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos;  
Labai reti: padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

#### Sužalojimai ir apsinuodijimai, komplikacijos

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas.

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie perdozavimo atvejus yra nedaug. Aprašyti keletas atsitiktinio perdozavimo atvejų; jų požymiai buvo tremoras, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, infekcinės ligos, dilgėlinė, letargija, padidėjęs kraujo serume azoto, kreatinino, alanino aminotransferazės kiekis.

Jokių specialių priešnuodžių nėra. Vaisto perdozavus, reikia taikyti bendras gyvybę palaikančias priemones, gydyti perdozavimo simptomus.

Dėl didelio molekulinio svorio, blogo tirpumo vandenyje, intensyvaus susijungimo su eritrocitų ir kraujo plazmos baltymais, manoma, kad takrolimas dializės metu iš organizmo nepašalinamas. Pavieniams pacientams, kuriems buvo nustatyta labai didelė vaisto koncentracija kraujo plazmoje, hemofiltracija ar hemodializė su filtracija veiksmingai padėjo sumažinti toksinę vaisto koncentraciją. Tais atvejais, kai vaisto buvo perdozuota geriant, veiksminga priemonė gali būti skrandžio plovimas, adsorbentų (aktyvintos anglies) vartojimas, jei jie vartojami praėjus nedaug laiko po vaisto išgėrimo.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – makrolidų grupės imunosupresantas, ATC kodas – L04A A05.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Molekuliniu lygiu takrolimo poveikis priklauso nuo jo susijungimo su ląstelės citoplazmos baltymu (FKBP 12), atsakingu už kompleksą sukaupimą ląstelėje. FKBP 12-takrolimo kompleksas specifiniu konkurenciniu būdu susijungia su kalcineurinu ir slopina jo veikimą; dėl to vyksta nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimo T limfocituose slopinimas ir šitaip sulaikoma transkripcija limfocitų genuose.

Takrolimas pasižymi labai stipriu imunosupresiniu veikimu, patvirtintu *in vivo* ir *in vitro* eksperimentuose.

Ypač takrolimas slopina citotoksinių limfocitų, labiausiai atsakingų už transplantato atmetimą, formavimąsi. Takrolimas slopina T limfocitų aktyvinimą ir nuo T helperių priklausančią B limfocitų

prolifraciją, taip pat limfocinų (pvz., interleukino 2, interleukino 3 ir  $\gamma$  interferono) susidarymą, interleukino 2 receptoriaus ekspresiją.

#### Paskelbti spaudoje duomenys apie pirminių organų transplantavimo rezultatus

<(Sugalvotas) pavadinimas>, kaip pirminių imunosupresinių poveikiu pasižymintis vaistas, įtrauktas į patvirtintą gydymo schemą po kasos, plaučių ir žarnų persodinimo. Pagal paskelbtus duomenis apie perspektyvinius tyrimus, takrolimas, kaip priemonė pirminei imunosupresijai, iširti 175 pacientai po plaučių, 475 po kasos ir 630 po žarnų persodinimo. Apibendrinant, takrolimo saugumas šiuose tyrimuose buvo panašus rezultatams, kurie gauti atliekant plačius tyrimus, kuomet takrolimas vartotas pirminiam gydymui po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo. Didelės apimties tyrimų veiksmingumo rezultatai, esant kiekvienai išvardytai indikacijai, apibendrinti žemiau.

#### Plaučių transplantacija

Išankstinė (tarpinė) naujų multicentrinių tyrimų duomenų analizė vertino 110 pacientų, atliekant takrolimo ir ciklosporino palyginimą 1:1. Gydymas takrolimu pradėtas intravenine 0,01-0,03 mg/kg kūno svorio per parą doze; geriamojo takrolimo dozė buvo 0,05-0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per pirmuosius metus po transplantacijos ūmaus transplantato atmetimo atvejai pacientams, gydytiems takrolimu, palyginti su ciklosporinu, pasitaikė rečiau (11,5% palyginti su 22,6%), taip pat rečiau pasitaikė vėlyvoji atmetimo reakcija, obliteruojančio bronchiolito sindromas (2,86% palyginti su 8,57%). Po vienerių metų gyvi liko 80,8% pacientų, vartojusių takrolimą ir 83% pacientų, vartojusių ciklosporiną (Treede ir bendr., III ICI San Diego, JAV, 2004 m., Abstract 22).

Kitame palyginamajame tyrime 66 pacientai vartojo takrolimą, o 67 – ciklosporiną. Gydymas takrolimu buvo pradėdamas intravenine infuzija 0,025 mg/kg kūno svorio per parą doze, geriamojo takrolimo iš pradžių buvo vartojama 0,15 mg/kg kūno svorio per parą, po to dozė koreguojama tokiu būdu, kad kraujyje takrolimo koncentracija būtų 10-20 ng/ml. Po vienerių metų išgyveno 83% pacientų, gydytų takrolimu ir 71% pacientų, gydytų ciklosporinu, po dvejų metų - atitinkamai 76% ir 66%. Ūmaus transplantato atmetimo reakcija 100 pacientų per dieną buvo retesnė takrolimu gydytų grupėje (0,85 atvejai) negu ciklosporinu gydytų grupėje (1,09 atvejai). Obliteruojantis bronchiolitas pasitaikė 21,7% pacientų takrolimo grupėje, palyginti su 38% pacientų ciklosporino grupėje ( $p=0,025$ ). Žymiai daugiau ciklosporinu gydytų pacientų teko pereiti prie gydymo takrolimu ( $n=13$ ) negu takrolimu gydytų pradėti gydyti ciklosporinu ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan ir bendr., Ann. Thoracic Surgery, 1995,60:580).

Kitame dvejų metų tyrime 26 pacientų, gydytų takrolimu, grupė palyginta su 24 pacientų, gydytų ciklosporinu, grupe. Gydymas takrolimu pradėtas nuolatine intravenine infuzija 0,05 mg/kg kūno svorio per parą doze arba duodant gerti po 0,1-0,3 mg/kg kūno svorio per parą, kuri vėliau koreguota išlaikant 12-15 ng/ml takrolimo koncentraciją kraujyje. Po vienerių metų takrolimu gydytų grupėje išgyvenamumas buvo 73,1%, o ciklosporinu gydytų grupėje – 79,2%. Ūmaus atmetimo reakcijų po plaučių persodinimo dažniau nebuvo takrolimo grupėje po 6 mėnesių (57,7% palyginti su 45,8%) ir po vienerių metų (50% palyginti su 33,3%) (Treede ir bendr., J. Heart Lung Transplant. 2001, 20:511). Trimis tyrimais nustatytas panašus išgyvenamumo dažnumas. Ūmaus transplantato atmetimo reakcijos dažnumas visuose trijuose tyrimuose buvo mažesnis takrolimo grupėje, viename tyrime takrolimo grupėje žymiai rečiau pasitaikė obliteruojančio bronchiolito sindromas.

#### Kasos transplantacija

Multicentriniame 205 pacientų po kasos-inkstų persodinimo tyrime buvo palyginti gydymo takrolimu (103 pacientai) ir ciklosporinu (102 pacientai) rezultatai. Iš pradžių takrolimo buvo skiriama gerti 0,2 mg/kg kūno svorio per parą doze, kuri po to buvo koreguojama tokiu būdu, kad vartojant takrolimo jo koncentraciją kraujyje būtų 8-15 ng/ml penktą dieną, po 6 mėnesių - 5-10 ng/ml. Po kasos persodinimo pacientų, vartojusių takrolimo, po vienerių metų išgyveno žymiai daugiau – 91,3% palyginti su 74,5%, vartojusių ciklosporino ( $p<0,0005$ ). Po inkstų persodinimo išgyvenamumas buvo panašus abiejose grupėse. 34 pacientams ciklosporinas buvo pakeistas takrolimu, tik 6 pacientams takrolimą reikėjo keiti kitu vaistu (Bechstein ir bendr. Transplantation, 2004, 77: 1221).

#### Žarnų persodinimas

Apie takrolimo vartojimą pirminiam gydymui po žarnų persodinimo paskelbti duomenys iš vieno centro rodo, kad iš 155 pacientų (65 persodintos tik žarnos, 75 – kepenys ir žarnos, 25 – keli vidaus organai) vartojusių takrolimo ir prednizolono po vienerių metų išgyveno 75%, po 5 metų – 54%, po 10 metų – 42%. Pirmaisiais gydymo metais takrolimo iš pradžių buvo skiriama 0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per 11 metų, sukauptas vis daugiau patyrimo, gydymo rezultatai nuolat gerėjo. Nauji tyrimo ir gydymo metodai, pvz., ankstyvas Epstein-Baro, citomegalijos virusų išaiškinimas, kaulų čiulpu

persodinimas, interleukino 2 antagonisto daklizumabo papildomas vartojimas, nedidelė pradinė takrolimo dozė siekiant išlaikyti 10-15 ng/ml koncentraciją kraujyje, visai neseniai pradėtas persodinamo organo spinduliavimas gerino gydymo rezultatus (Abu-Elmagd ir bendr. Ann. Surg., 2001, 234:404).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Nustatyta, kad takrolimas absorbuojamas visame žmogaus virškinimo trakte. Išgėrus <(Sugalvotas) pavadinimas> kapsulių, maksimali takrolimo koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujyje susidaro apytikriai po 1-3 valandų. Kai kurių pacientų organizme takrolimas iš lėto absorbuojamas ilgą laikotarpį, absorbcijos kreivė beveik tiesi. Vidutinis išgerto takrolimo biologinis prieinamumas yra 20-25%.

Davus išgerti takrolimo (dozė - 0,30 mg/kg kūno svorio per parą) pacientams po kepenų persodinimo, <(Sugalvotas) pavadinimas> pusiausvyros koncentracija kraujyje daugumai pacientų susidaro per tris dienas.

Sveikiems asmenims <(Sugalvotas) pavadinimas> 0,5 mg, 1 mg ir 5 mg kietos kapsulės yra bioekvivalentinės, kai skiriamos atitinkamos jų dozės.

Takrolimo absorbcijos greitis ir apimtis didesnė, kai jo vartojama nevalgius. Maistas mažina takrolimo absorbcijos greitį ir apimtį; šis poveikis stipresnis pavalgis riebais maisto. Maisto, kuriame gausu angliavandenių, šis poveikis silpnesnis.

Po kepenų persodinimo, kai pacientų būklė tampa stabili, išgerto <(Sugalvotas) pavadinimas> biologinis prieinamumas sumažėja, jei jis vartojamas po vidutinio riebumo (sudaro 34% kalorijų) maisto. Tais atvejais aiškiai įrodyta, kad kraujyje sumažėja AUC (27%) ir  $C_{max}$  (50%), padidėja  $t_{max}$  (173%).

Stabilios būklės pacientų po inkstų transplantacijos tyrimais, kai <(Sugalvotas) pavadinimas> buvo duodama iš karto po kontinentinių pusryčių, nustatyta, kad išgerto vaisto biologinis prieinamumas sumažėja. Sumažėja kraujyje AUC (2-12%),  $C_{max}$  (15-38%), padidėja  $t_{max}$  (38-80%).

Tulžies tekėjimo ypatumai <(Sugalvotas) pavadinimas> absorbcijos neveikia, todėl gydyti galima pradėti vaisto geriant.

Nustatyta griežta koreliacija tarp AUC ir vaisto pastovios koncentracijos kraujyje lygio. Todėl vaisto kiekio kraujyje tyrimai yra tinkamas rodiklis sisteminiam poveikiui įvertinti.

### Pasiskirstymas ir eliminacija

Takrolimo pasiskirstymas žmogaus organizme po jo infuzijos į veną yra dvifazis. Sistemineje kraujotakoje takrolimas stipriai susijungia su eritrocitais ir tokiu būdu susidaro jo pasiskirstymo santykis tarp viso kraujo tūrio ir plazmos apytikriai 20:1. Kraujo plazmoje takrolimas (>98,8%) susijungia su baltymais, daugiausia su albuminu ir  $\alpha$ -1-rūgščių glikoproteinu.

Takrolimas plačiai pasiskirsto organizme. Pasiskirstymo pusiausvyros koncentracijos tūris kraujo plazmoje apytikriai yra 1300 l (sveikiems asmenims). Tai atitinka vidutinę koncentraciją kraujyje - 47,6 l.

Takrolimo klirensas žemas. Sveikiems asmenims visas klirensas (VK), nustatytas pagal koncentraciją kraujyje, vidutiniškai lygus 2,25 l/val. Suaugusiems pacientams po kepenų, inkstų ir širdies transplantacijos, nustatyti duomenys yra 4,1 l/val., 6,7 l/val., ir 3,9 l/val. atitinkamai. Vaikams recipientams po kepenų persodinimo PK yra apytikriai du kartus didesnis nei po kepenų persodinimo suaugusiems. Manoma, kad didesnis klirensas po transplantacijos esti dėl tokių faktorių, kaip sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs baltymo kiekis; dėl to padidėja laisvoji takrolimo frakcija arba būna kortikosteroidų indukuotas didesnis metabolizmas.

Takrolimo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir kintantis. Sveikiems asmenims vidutinis pusinės eliminacijos laikas visame kraujyje apytikriai yra 43 valandos. Suaugusiems ir vaikams po kepenų persodinimo jis lygus vidutiniškai 11,7 val. ir 12,4 val., palyginti su 15,6 val., nustatytos suaugusiems po inkstų persodinimo. Padidėjęs klirensas rodo trumpesnį organų recipientų pusinės eliminacijos laiką.

### Metabolizmas ir biotransformacija

Takrolimas intensyviai metabolizuojamas kepenyse, pirmiausia veikiant citochromui P450-3A4. Takrolimas taip pat žymiu mastu metabolizuojamas žarnyno sienelėje. Nustatyti keli metabolitai. Tik vieno iš jų imunosupresinis poveikis, panašus takrolimui, nustatytas *in vitro*. Kiti metabolitai

pasižymėjo silpnu imunosupresiniu poveikiu arba išvis jo neturėjo. Sisteminėje kraujotakoje aptiktas tik vienas neveiklus metabolitas. Tokiu būdu, takrolimo metabolitai takrolimo farmakologinio aktyvumo nepapildo.

### Ekskrecija

Sušvirkštus į veną ir davus išgerti žymėto  $^{14}\text{C}$  takrolimo, didžiausia radioaktyviųjų medžiagų dalis išsiskyrė su išmatomis. Apytikriai 2% radiokatyvumo aptikta šlapime, mažiau nei 1% nepakitusio takrolimo rasta išmatose ir šlapime; vadinasi, takrolimas iki išsiskyrimo beveik visiškai metabolizuojamas. Pagrindinis išsiskyrimas vyksta su tulžimi.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Toksiniais kartotinių dozių poveikio tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis (babuinais) nustatyta, kad didžiausias takrolimo toksinis poveikis tenka inkstams ir kasai.

Žiurkių organizme takrolimas sukėlė toksinį poveikį nervų sistemai ir akims. Kai vaisto buvo švirkščiamas į veną triušiams, jiems nustatytas laikinas toksinis poveikis širdžiai.

Embriotoksinis poveikis buvo nustatytas žiurkėms ir triušiams, kai vaisingoms patelėms buvo duodamos dozės, sukeliančios reikšmingą toksinį poveikį. Žiurkių patelėms dauginimosi funkcijos sutrikimai, įskaitant palikuonių atsivedimą, išryškėjo duodant toksines dozes; nustatytas mažesnis jauniklių gimimo svoris, sumažėjęs gyvybingumas ir sutrikęs augimas.

Nustatyta, kad takrolimas neigiamai veikia žiurkių patinų vaisingumą: sumažėja spermatozoidų skaičius ir judrumas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

### **6.2 Nesuderinamumas**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

### **6.3 Tinkamumo laikas**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

### **6.5 Pakuotė ir turinys**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

### **6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

## **7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

*[Žr. I priedą - pildyti savo šalies kalba]*

## **8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

*[Žr. I priedą - pildyti savo šalies kalba]*

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

*[Pildyti savo šalies kalba]*

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. VAISTO FORMA

*[Pildyti savo šalies kalba]*

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems persodintos donoro kepenys, inkstai arba širdis, transplantato atmetimo profilaktikai

Alotransplantato atmetimo reakcijai, atspariai kitiems imunosupresoriams, gydyti.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas> turi atidžiai kontroliuoti patyręs ir tinkamomis techninėmis priemonėmis aprūpintas personalas. Vaistu gali gydyti ir pradėti keisti imunosupresinį gydymą tik tie gydytojai, kurie turi sukaupę patyrimo apie imunosupresinį gydymą ir pacientų su persodintais organais gydymą.

#### **Bendros taisyklės**

Žemiau rekomenduojamos pradinės vaisto dozės yra tik bendras nurodymas. <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės pirmiausia turi būti pagrįstos individualiu paciento atmetimo reakcijos įvertinimu ir tolerancija, kuri nustatoma pagal kraujo tyrimo duomenis (žr. žemiau apie rekomenduojamą vaisto koncentraciją kraujyje). Atsiradus atmetimo reakcijos požymiams, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo galimus pakeitimus. <(Sugalvotas) pavadinimas> galima švirkšti į veną arba duoti gerti. Dažniausiai palaikomoji vaisto dozė skiriama gerti. Prireikus, galima kapsulės turinį išstipinti ir supilti per zondą, įvestą į skrandį pro nosį.

Paprastai <(Sugalvotas) pavadinimas> skiriama kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistais pooperacinio laikotarpio pradžioje. Atsižvelgiant į pasirinktą imuninio slopinimo režimą, <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė gali būti labai kintanti.

#### **Vartojimo būdas**

Koncentratas švirkščiamas į veną tik atskiedus šiam tikslui tinkamu tirpalu (žr.sk. 6.6 ).

#### **Vartojimo trukmė**

Nuo vaisto švirkštimo į veną pereiti prie jo vartojimo geriant reikia kuo greičiau, kai leidžia aplinkybės. Vaisto į veną negalima švirkšti ilgiau kaip 7 dienas.

#### **Dozės po kepenų transplantacijos**

Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika suaugusiesiems

Gydyti geriamąja <(Sugalvotas) pavadinimas> forma pradedama skiriant 0,10-0,20 mg/kg kūno svorio per parą dozę, padalijus ją į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Vaisto galima pradėti duoti gerti praėjus maždaug 12 valandų po operacijos.

Jei šios vaisto dozės pacientas dėl sveikatos būklės negali gerti, reikia 24 val. infuzuoti į veną 0,01-0,05 mg/kg kūno svorio per parą dozę.

#### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika vaikams

Pradinę geriamąją 0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia padalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Jei dėl būklės pacientas vaisto negali gerti, reikia pradinę vaisto dozę, 0,05 mg/kg kūno svorio per parą, sulašinti į veną per 24 valandas.

#### Dozės parinkimas suaugusiesiems ir vaikams potransplantaciniu laikotarpiu

Potransplantaciniu laikotarpiu <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė paprastai yra mažesnė. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imuniteto slopinimo preparatais ir tokiu būdu palikti tik monoterapiją <(Sugalvotas) pavadinimas>. Paciento būklės pagerėjimas po transplantacijos gali pakeisti takrolimo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

#### Atmetimo reakcijai suaugusiesiems ir vaikams gydyti

Atmetimo epizodams gydyti buvo vartojamos didesnės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės, papildomai vartojami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pastebėjus toksinio poveikio požymių (pvz., išreikštų nepageidaujamo poveikio požymių – žr.sk. 4.8), <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę gali reikėti mažinti.

Pereinant nuo kitų vaistų prie <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimo, gydymą reikia pradėti geriamąja doze, kuri skiriama pirminei imunosupresijai gydyti.

Apie perėjimą nuo gydymo ciklosporinu prie gydymo <(Sugalvotas) pavadinimas> žr. sk. „Dozės ypatingoms žmonių grupėms“.

### **Dozės po inkstų transplantacijos**

#### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika suaugusiesiems

Gydyti geriamąja <(Sugalvotas) pavadinimas> forma pradedama skiriant 0,20-0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę, padalijus ją į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Vaisto galima pradėti duoti gerti praėjus maždaug 24 valandoms po operacijos.

Jei šios vaisto dozės pacientas dėl sveikatos būklės negali gerti, reikia 24 val. infuzuoti į veną 0,05-0,10 mg/kg kūno svorio per parą.

#### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika vaikams

Pradinę geriamąją 0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia padalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Jei dėl būklės pacientas vaisto negali gerti, reikia pradinę vaisto dozę, 0,075-0,100 mg/kg kūno svorio per parą, sulašinti į veną per 24 valandas.

#### Dozės parinkimas suaugusiesiems ir vaikams potransplantaciniu laikotarpiu

Potransplantaciniu laikotarpiu <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė paprastai yra mažesnė. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imuniteto slopinimo preparatais ir tokiu būdu palikti tik gydymą dviem preparatais, kai <(Sugalvotas) pavadinimas> lieka baziniu vaistu. Paciento būklės pagerėjimas po transplantacijos gali pakeisti takrolimo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

#### Atmetimo reakcijai suaugusiesiems ir vaikams gydyti

Atmetimo epizodams gydyti buvo vartojamos didesnės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės, papildomai vartojami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pastebėjus toksinio poveikio požymių (pvz., išreikštų nepageidaujamo poveikio požymių – žr.sk. 4.8), <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę gali reikėti mažinti.

Pereinant nuo kitų vaistų prie <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimo, gydymą reikia pradėti geriamąja doze, kuri skiriama pirminei imunosupresijai gydyti.

Apie perėjimą nuo gydymo ciklosporinu prie gydymo <(Sugalvotas) pavadinimas> žr. sk. „Dozės ypatingoms žmonių grupėms“.

### **Dozės po širdies transplantacijos**

#### Transplantato atmetimo reakcijos profilaktika suaugusiesiems

<(Sugalvotas) pavadinimas> gali būti vartojamas su antikūnų indukcija (sudarant sąlygas vėlesniai <(Sugalvotas) pavadinimas> gydymo pradžiai) arba, esant stabiliai ligoonio būklei, be antikūnų indukcijos.



Po antikūnų indukcijos, geriamuoju <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia pradėti gydyti 0,075 mg/kg kūno svorio per parą doze, dalijant ją į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare). Vaisto reikia pradėti duoti po operacijos penkių dienų laikotarpiu, kai tik paciento būklė tampa stabilia. Jei dėl sveikatos būklės reikalingos dozės pacientas negali išgerti, reikia pradėti nuolat 24 valandas infuzuoti preparato į veną 0,01-0,02 mg/kg kūno svorio per parą.

Paskelbta alternatyvi gydymo taktika, kai gerti takrolimo buvo duodama per pirmąsias valandas po transplantacijos. Šis būdas buvo vartojamas gydyti pacientams nesant organų sutrikimų (pvz., inkstų funkcijos sutrikimų). Tokiais atvejais iš pradžių takrolimo buvo duodama gerti po 2-4 mg per parą derinant su mikofenolato mofetiliu ir kortikosteroidais arba derinant su sirolimu ir kortikosteroidais).

#### Transplantato atmetimo profilaktika vaikams

Vaikams po širdies persodinimo <(Sugalvotas) pavadinimas> buvo vartojamas kartu su antikūnų indukcija arba be jos. Pacientams, kuriems antikūnų indukcija neskirta, jei <(Sugalvotas) pavadinimas> gydymas pradedamas švirkščiant į veną, rekomenduojama pradinė dozė yra 0,03-0,05 mg/kg kūno svorio per parą infuzuojant 24 valandas, norint pasiekti, kad kraujyje susidarytų 15-25 ng/ml takrolimo koncentracija. Kai tik įmanoma, reikia pereiti prie vaisto vartojimo geriant jį. Baigus vaisto švirkšti į veną, per 8-12 valandų paskiriama gerti pirmoji dozė turi būti 0,30 mg/kg kūno svorio per parą.

Po antikūnų indukcijos, jei <(Sugalvotas) pavadinimas> gydyti pradedama vaisto geriant, rekomenduojama pradinė dozė yra 0,10-0,30 mg/kg kūno svorio per parą, dalijant dozę į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare).

#### Dozės parinkimas suaugusiesiems ir vaikams potransplantaciniu laikotarpiu

Potransplantaciniu laikotarpiu dozė dažniausiai sumažinama. Paciento būklės gerėjimo po transplantacijos metu gali pakisti takrolimo farmakokinetika ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti dozę.

#### Atmetimo reakcijai suaugusiesiems ir vaikams gydyti

Atmetimo epizodų gydymui buvo vartojamos didesnės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozės, papildomai vartojami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai.

Pereinant suaugusiesiems į gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, jo pradinę geriamąją 0,15 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia dalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare).

Pereinant vaikams į gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, jo pradinę geriamąją 0,20-0,30 mg/kg kūno svorio per parą dozę reikia dalyti į dvi dalis (pvz., iš ryto ir vakare).

Apie perėjimą nuo gydymo ciklosporinu prie gydymo <(Sugalvotas) pavadinimas> žr. sk. „Dozės ypatingoms pacientų grupėms“.

### **Dozės esant atmetimo reakcijai po kitų organų transplantacijos**

Dozės, rekomenduojamos vartoti po plaučių, kasos ir žarnyno transplantacijos pagrįstos ribotais prospektyvinių klinikinių tyrimų duomenimis. Pacientams po plaučių persodinimo <(Sugalvotas) pavadinimas> iš pradžių duodama gerti po 0,10-0,15 mg/kg kūno svorio per parą, po kasos persodinimo iš pradžių duodama gerti po 0,2 mg/kg kūno svorio per parą, po žarnų persodinimo – 0,3 mg/kg kūno svorio per parą.

### **Dozės ypatingoms pacientų grupėms**

#### Kepenų veiklos sutrikimas

Norint išlaikyti numatytą ribų vaisto koncentraciją kraujyje, esant kepenų veiklos sutrikimui, dozę gali prireikti sumažinti.

#### Inkstų veiklos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija neturi reikšmės takrolimo farmakokinetikai, dozės koreguoti nereikia. Tačiau, atsižvelgiant į takrolimo nefrotoksinio poveikio galimybę, patariama atidžiai kontroliuoti inkstų funkciją (įskaitant kreatinino koncentracijos kraujyje tyrimą, kreatinino klirensą apskaičiavimą, išsiskiriančio šlapimo kiekio matavimą).

#### Vaikai

Norint vaikams pasiekti panašią vaisto koncentraciją kraujyje kaip suaugusiesiems, jiems dažniausiai reikia skirti 1,5-2 kartus didesnę vaisto dozę.

#### Senyvi pacientai

Kol kas nėra gauta jokių duomenų, rodančių, kad senyviems pacientams reikėtų koreguoti vaisto dozę.

#### Perėjimas nuo gydymo ciklosporinu

Keičiant pacientų gydymą ciklosporinu į gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, reikia laikytis atsargumo (žr. 4.4 ir 4.5 sk.). Gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia pradėti nustačius

ciklosporino koncentraciją kraujyje ir įvertinus paciento būklę. Jei ciklosporino koncentracija kraujyje yra padidėjusi, gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia atidėti. Praktiškai gydyti <(Sugalvotas) pavadinimas> pradedama po 12-24 val., kai baigiama vartoti ciklosporino. Tęsiant perėjimą nuo gydymo ciklosporinu, reikia tirti jo koncentraciją kraujyje, nes gali būti pakitęs ciklosporino klirensas.

### **Rekomenduojamos vaisto koncentracijos tyrimai visame kraujyje**

Dozę reikia nustatyti pagal atmetimo reakcijos simptomų įvertinimą ir kiekvieno paciento toleranciją vaistui.

Optimalios vaisto dozės parinkimui, takrolimo koncentracija visame kraujyje gali būti nustatoma naudojant įvairius imunologinius tyrimus, įskaitant pusiau automatinį mikrodalelių imunofermentinį tyrimą (*angl. – MEIA*). Literatūros duomenis apie vaisto koncentraciją su konkrečiu ligonio duomenimis lyginti reikia atsargiai, remiantis žiniomis apie naudotus tyrimo metodus. Dabar medicinos praktikoje vaisto koncentracija visame kraujyje kontroliuojama naudojant imunofermentinius metodus.

Takrolimo koncentracija kraujyje turi būti kontroliuojama pooperaciniu laikotarpiu. Kai vaistas geriamas, kraują tyrimui reikia imti praėjus po išgėrimo 12 valandų, prieš pat kitos vaisto dozės vartojimą. Vaisto koncentracijos kraujyje tyrimo dažnumas priklauso nuo tokių tyrimų poreikio vertinant ligonio būklę. Kadangi <(Sugalvotas) pavadinimas> yra vaistas, pasižymintis mažu klirensu, jo koncentracijos kraujyje pakitimai išryškėja praėjus kelioms dienoms po dozės korekcijos. Vaisto koncentracijos kraujyje tyrimus ankstyvuojų laikotarpiu po transplantacijos reikia atlikti 2 kartus per savaitę, vėliau, taikant palaikomąjį gydymą, tai daroma periodiškai. Takrolimo koncentraciją kraujyje reikia kontroliuoti po vaisto dozės koregavimo, pakeitus imunosupresinių medikamentų vartojimą, po to, kai kartu skiriama vartoti preparatų, kurie gali pakeisti takrolimo koncentraciją kraujyje (žr.sk. 4.5). Klinikinių tyrimų įvertinimas rodo, kad dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi, jei takrolimo koncentracija kraujyje palaikoma mažesnė kaip 20 ng/ml. Vertinant vaisto koncentraciją kraujyje, būtina atsižvelgti į paciento klinikinę būklę.

Praktiškai, vaisto koncentracija visame kraujyje ankstyvuojų transplantaciniu laikotarpiu po kepenų persodinimo dažniausiai esti 5-20 ng/ml, po inkstų ir širdies persodinimo – 10-20 ng/ml. Vėliau, palaikomojo gydymo laikotarpiu, vaisto koncentracija kraujyje po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo esti 5-15 ng/ml.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas takrolimui arba kitiems makrolidams.

Padidėjęs jautrumas bet kuriai pagalbinei medžiagai <*Pildyti savo šalies kalba* - ypač polioksietilenu hidrintam ricinos aliejui arba struktūriniu požiūriu panašioms junginiams.>

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pradiniu potransplantaciniu periodu paprastai reikia stebėti tokius rodiklius: kraujospūdį, EKG, neurologinę ir bendrą organizmo būklę, gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius, elektrolitų koncentraciją kraujyje (ypač kalio), atlikti kepenų ir inkstų funkcinius mėginius, kraujo ląstelių sudėtį, krešumą, baltymo kiekį kraujo plazmoje. Nustačius kliniškai reikšmingų pakitimų, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo tikslinimą.

Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia vengti vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), ar kitų vaistažolių, nes dėl sąveikos gali sumažėti kraujyje takrolimo koncentracija ir jo poveikis (žr. sk. 4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika). Kadangi viduriuojant takrolimo koncentracija kraujyje gali reikšmingai pasikeisti, tokiais atvejais takrolimo koncentraciją reikia tirti papildomai.

Reikia vengti kartu vartoti ciklosporino ir takrolimo; takrolimą vartojančius pacientus, kurie anksčiau vartojo ciklosporino, reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.2 ir 4.5 sk.).

Retai pasitaiko širdies skilvelių arba pertvaros hipertrofija, vertinama kaip kardiomiopatija. Dažniausiai tai yra laikini pakitimai, pirmiausia atsirandantys vaikams, kuriems takrolimo koncentracija kraujyje yra žymiai didesnė negu rekomenduojama. Nustatyta, kad šiuos pakitimus gali nulemti ir kitos priežastys – anksčiau buvusi širdies liga, kortikosteroidai, hipertenzinė liga, inkstų ar

kepenų veiklos sutrikimas, infekcinės ligos, skysčių kiekio perdozavimas, patinimai. Todėl pacientų, turinčių rizikos faktorių, ypač mažų vaikų ir pacientų, kurie gydomi didelėmis imunosupresantų dozėmis, būklė turi būti kontroliuojama atliekant echokardiografiją, EKG iki transplantacijos operacijos ir po jos (pvz., pradžioje kas trys mėnesiai, vėliau kas 9-12 mėnesių). Nustačius pakitimų, reikia mažinti <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę arba keisti jį kitais imunosupresiniais preparatais. Takrolimas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, tačiau apie *torsades de pointes* sukėlimą duomenų šiuo metu nepakanka. Reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

Pranešama, kad <(Sugalvotas) pavadinimas> gydomiems pacientams formuojasi Epšteino-Baro viruso (EBV) sukeltos limfoproliferacinės ligos. Pradėjus gydyti <(Sugalvotas) pavadinimas>, kartu negalima skirti vaistų, veikiančių limfocitus. Nurodoma, kad labai mažiems (jaunesniems negu dveju metų), seronegatyviems EBV-VCA požiūriu vaikams, yra padidėjęs limfoproliferacinių ligų pavojus. Todėl šios grupės pacientams, prieš pradėdant gydymą <(Sugalvotas) pavadinimas>, reikia atlikti kraujo tyrimą dėl EBV. Gydymo metu taip pat reikia kontroliuoti atliekant EBV PGR. Teigiama EBV PGR Gali likti kelis mėnesius ir viena pati nenurodo limfoproliferacinės ligos ar limfomos.

Kaip ir vartojant kitus imunosupresiją sukeliančius vaistus, siekiant išvengti piktybiniu požiūriu pavojingų odos pakitimų, reikia vengti saulės ir ultravioletinių spindulių – nešioti saugius drabužius, vartoti saugius tepalus su dideliu apsauginiu faktoriumi.

Antrinio vėžio rizika, kaip ir vartojant kitus stiprius imunosupresinius darinius, nežinoma (žr. 4.8 sk.).

Jei skiesto <(Sugalvotas) pavadinimas> 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui atsitiktinai sušvirkščinama į arteriją arba šalia kraujagyslės, tai gali sukelti dirginimą sušvirkštimo vietoje.

[Pildyti savo šalies kalba]

<(Sugalvotas) pavadinimas> 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui sudėtyje yra polioksietilenu hidrinto ricinos aliejaus, kuris gali sukelti anafilaksines reakcijas. Todėl, skiriant vartoti pacientams, kuriems anksčiau į veną buvo švirkščijama ar infuzuojama preparatų, kurių sudėtyje buvo polioksietilenu hidrintų ricinos aliejaus junginių, taip pat pacientams, turintiems polinkį alerginėms reakcijoms, reikia laikytis atsargumo. Anafilaksinės reakcijos pavojų skiesto <(Sugalvotas) pavadinimas> 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui galima sumažinti švirkščiant lėtai arba prieš sušvirkštimą davus antihistamininių preparatų.

Reikia įsidėmėti, kad <(Sugalvotas) pavadinimas> 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui yra etanolio (638 mg/ml).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Metabolinė sąveika

Sisteminio būdu vartojamas takrolimas metabolizuojamas veikiant kepenų fermentui CYP3A4. Taip pat nustatyta, kad, veikiant CYP3A4, metabolizmas vyksta virškinamajame trakte – žarnų sienelėje. Jei kartu su takrolimu vartojami vaistai ar vaistažolių preparatai, slopinantys arba aktyvinantys CYP3A4, tai gali pakeisti takrolimo metabolizmą, padidinti ar sumažinti jo koncentraciją kraujyje. Todėl tais atvejais, kai kartu su takrolimu vartojami vaistai, galintys pakeisti CYP3A4 metabolizmą, patariama kontroliuoti takrolimo koncentraciją kraujyje ir koreguoti jo dozę, kad būtų galima išlaikyti panašų kiekį kraujyje (žr. 4.2 ir 4.4 sk.).

##### Metabolizmo inhibitoriai

Stebint lignonius nustatyta, kad takrolimo koncentraciją kraujyje didina šie preparatai: stipri sąveika nustatyta su tokiais priešgrybeliniais preparatais kaip ketokonazolis, flukonazolis, itraconazolis ir vorikonazolis, makrolidų grupės antibiotiku eritromicinu arba ŽIV proteazių inhibitoriais (pvz., ritonaviru). Kartu vartojant šiuos preparatus, beveik visiems pacientams gali reikėti sumažinti takrolimo dozę. Silpnė sąveika stebėta su klotrimazoliu klaritromicinu, josamicinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, danazoliu, etinilestradioliu, omeprazoliu ir nefazodonu.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad takrolimo metabolizmo galimais inhibitoriais yra šie preparatai: bromokriptinas, kortizonas, dapsonas, ergotaminas, gestodenas, lidokainas, mefenitoinas, mikonazolis, midazolamas, nilvadipinas, noretindronas, chinidinas, tamoksifenas (triacetil)oleandomicinas.

Pranešama, kad greipfrutų sultys didina takrolimo koncentraciją kraujyje, todėl reikia vengti jas vartoti.

#### Metabolizmo induktoriai

Stebint ligočius nustatyta, kad takrolimo koncentraciją kraujyje mažina šie preparatai: stipri sąveika nustatyta su rifampicinu, fenitoinu, jonažole (*Hypericum perforatum*), dėl kurios beveik visiems pacientams reikėjo padidinti takrolimo dozę. Klinikiniu aspektu reikšminga sąveika taip pat stebėta su fenobarbitaliu. Nustatyta, kad palaikomosios kortikosteroidų dozės mažina takrolimo koncentraciją kraujyje.

Didelė prednizolono arba metilprednizolono dozė, skiriama esant ūmiai atmetimo reakcijai, gali padidinti arba sumažinti takrolimo koncentraciją kraujyje.

Karbamazepinas, metamizolis ir izoniazidas gali sumažinti takrolimo koncentraciją kraujyje.

#### Takrolimo poveikis kitų vaistų metabolizmui

Takrolimas yra žinomas CYP3A4 inhibitorius, todėl jo vartojimas kartu su vaistais, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4, gali turėti įtakos šių vaistų metabolizmui.

Vartojant kartu su ciklosporinu, pailgėja ciklosporino pusinės eliminacijos laikas. Be to, galimas sinerginis (papildomas) toksinis poveikis inkstams. Todėl ciklosporino ir takrolimo nepatariama vartoti kartu; takrolimą vartojančius pacientus, kurie anksčiau gydėsi ciklosporinu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 sk.).

Nustatyta, kad takrolimas didina kraujyje fenitoino koncentraciją.

Kadangi takrolimas gali sumažinti steroidų pagrindu pagamintų kontraceptikų klirensą ir padidinti hormonų kiekį, į tai reikia atsižvelgti pasirenkant kontracepcijos priemones.

Apie takrolimo sąveiką su statiniais duomenų nepakanka. Esami duomenys rodo, kad vartojant takrolimą kartu su statiniais pastarųjų farmakokinetika reikšmingiausiai nesikeičia.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimas gali sumažinti pentobarbitalio ir antipirino klirensą ir pailginti jų pusinės eliminacijos laiką.

#### Kita sąveika, galinti sukelti klinikinius požymius

Vartojant takrolimo kartu su kitais vaistais, pasižyminčiais toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai (pvz., aminoglikozidais, girazės inhibitoriais, vankomicinu, kotrimoksazoliu, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, gancikloviru ar acikloviru), šis poveikis gali sustiprėti.

Sustiprėjęs toksinis poveikis inkstams stebėtas tuomet, kai kartu su takrolimu buvo vartojamas amfotericinas B ir ibuprofenas.

Kadangi takrolimo vartojimas gali būti susijęs su hiperkaliemija arba dėl jo vartojimo gali sustiprėti anksčiau buvusi hiperkaliemija, reikia vengti skirti didelę kalio dozę, skirti kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., amilorido, triamtereno arba sironolaktono).

Imunosupresoriai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas.

#### Susijungimas su kraujo baltymais

Takrolimas stipriai jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Dėl to galima sąveika su kitais vaistais, kurie pasižymi dideliu afinitetu kraujo plazmos baltymams (pvz., nesteroidiniais preparatais nuo uždegimo, geriamaisiais antikoagulantais ar geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto).

## **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėščiųjų stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimas prasiskverbia pro placentą. Negausūs transplantuotų organų recipientų stebėjimai rodo, kad, vartojant takrolimo, palyginti su kitais imunosupresiniais poveikiu pasižyminčiais vaistais, dažnesnio nepageidaujamo poveikio nėštumo eigai nėra. Šiuo metu kitų reikšmingų epidemiologinių duomenų nėra. Prireikus, jei nėra saugesnės alternatyvos, takrolimo galima vartoti nėščiosioms gydyti, kai gydymo nauda didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei vaisto buvo vartota nėštumo metu, patariama stebėti naujagimį dėl galimo nepageidaujamo takrolimo poveikio (ypač dėl poveikio inkstams). Grėšia priešlaikinis gimdymas (<37 sav.), taip pat naujagimio hiperkaliemija; pastaroji išnyksta savaime.

Duodant takrolimo vaisingoms žiurkėms ir triušių patelėms toksinį poveikį sukeliančiomis dozėmis, toksinis poveikis buvo nustatytas embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 sk.). Takrolimas turi įtakos žiurkių patinų vaisingumui (žr. 5.3 sk.).

#### Žindymo laikotarpis

Žmonių stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimo išsiskiria su žindyvės pienu. Kadangi negalima paneigti žalingo poveikio naujagimiui, vartojančios <(Sugalvotas) pavadinimas> moterys negali žindyti.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Nereikšminga.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Nepageidajamų reakcijų ypatumus, susijusius su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, dažnai nustatyti sunku atsižvelgiant į pačios ligos ypatumus ir daugelio kitų kartu vartojamų vaistų poveikį.

Dauguma nepageidajamų reakcijų, kurios nurodomos žemiau, yra grįžtamojo pobūdžio ir (arba) išnyksta sumažinus vaisto dozę. Kai vaisto vartojama geriant, nepageidajamų reakcijų pasitaiko rečiau, palyginti su vartojimu švirkščiant į veną.

Nepageidajamas poveikis žemiau išvardytas mažėjančio dažnumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (> 1/10), dažni (> 1/100, < 1/10), nedažni (> 1/1000, < 1/100), reti (>1/10000, <1/1000), labai reti (<1/10000, tarp jų pavieniai atvejai).

#### Infekcijos ir infestacijos

Kaip gerai žinoma pagal duomenis apie kitus stipriai imuninę sistemą slopinančius preparatus, kad takrolimu gydomiems pacientams dažnai padidėja pavojus susirgti infekcine liga (ją sukelia virusai, bakterijos, grybeliai ar pirmuonys). Gali pasunkėti prieš gydymą buvusios infekcinės ligos eiga. Gali būti tiek vietinė, tiek išplitusi infekcinė liga.

#### Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai

Imunosupresiniais vaistais gydomiems ligoniams yra didesnis navikų susidarymo pavojus. Aprašyti su takrolimu susiję tiek gerybiniai, tiek piktybiniai navikai, įskaitant su EBV susijusias limfinio audinio proliferacinės ligas ir odos piktybinius darinius.

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitozė, pakitę eritrocitų tyrimo rodikliai;  
Nedažni: krešumo sutrikimai, pakitę krešumo ir kraujavimo tyrimų rodmenys, pancitopenija, neutropenija;  
Reti: trombocitopeninė purpura su trombų susidarymu, hipoprotrombinemija.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Vartojantiems takrolimą pacientams pasitaikė alerginių ir anafilaksinių reakcijų (žr. 4.4 sk.)

#### Endokrininiai sutrikimai

Reti: nenormalus kūno ir veido plaukuotumas (hirsutizmas).

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: hiperglikemija, cukrinis diabetas, hiperkalemija;  
Dažni: hipomagnezemija, hipofosfatemija, hipokalemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, apetito stoka, anoreksija, metabolinė acidozė, hiperlipidemija, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, kiti elektrolitų apykaitos sutrikimai;  
Nedažni: dehidracija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija, hipoglikemija.

#### Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga;  
Dažni: baimės pojūtis, konfūzija, orientacijos sutrikimas, depresija, depresinė nuotaika, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos ligos;  
Nedažni: psichožės.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: tremoras, galvos skausmas;  
Dažni: traukuliai, suvokimo sutrikimai, tariamasis jutimas ir jutimo sutrikimai, periferinė neuropatija, svaigulys, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos ligos;  
Nedažni: koma, kraujosruvos galvos smegenyse ir smegenų kraujotakos sutrikimai, paralyžius, parėzė, encefalopatija, kalbos sutrikimai, amnezija;  
Reti: padidėjęs tonusas;  
Labai reti: miastenija.

#### Akių sutrikimai

Dažni: pablogėjęs regėjimas, fotofobija, akių ligos;  
Nedažni: katarakta;  
Reti: aklumas.

#### Ausies ir labirinto sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse;  
Nedažni: susilpnėjusi klausa;  
Reti: neurosensorinis kurtumas;  
Labai reti: pablogėjusi klausa.

#### Širdies sutrikimai

Dažni: širdies išeminė liga, tachikardija;  
Nedažni: skilvelių kilmės aritmijos ir širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, kardiomiopatijos, skilvelių hipertrofija, supraventrikulinės aritmijos, tvinkčiojimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai;  
Reti: skysčio sanakaupa perikarde;  
Labai reti: echokardiogramos pakitimai.

#### Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs kraujospūdis;  
Dažni: kraujosruvos, traukuliai, tromboembolinės komplikacijos, išemija, periferinių kraujagyslių ligos, sumažėjęs kraujospūdis;  
Nedažni: infarktai, galūnių giliųjų kraujagyslių trombozė, šokas.

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai

Dažni: dusulys, parenchiminės plaučių ligos, skystis pleuros ertmėje, faringitas, kosulys, nosies užburkimas, nosies gleivinės uždegimas;  
Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma;  
Reti: ūminis kvėpavimo sutrikimų sindromas.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas;  
Dažni: virškinimo trakto uždegimas, skrandžio ir žarnyno išopėjimas ir perforacija, kraujosruvos skrandyje ir žarnyne, stomatitas ir opos burnoje, ascitas, vėmimas, skrandžio ir pilvo skausmas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, kiti virškinimo sistemos sutrikimai;  
Nedažni: paralyžinis žarnų nepraeinamumas, peritonitas, ūminis ir lėtinis pankreatitas, padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, gastroezofaginis refliuksas, skrandžio išsytuštinimo sulėtėjimas;  
Reti: dalinis žarnų nepraeinamumas, kasos pseudocistos.

#### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: kepenų funkcijos ir fermentų kiekio pakitimai, cholestazė, gelta, kepenų audinio pažeidimas, hepatitas, tulžies latakų uždegimas;  
Reti: kepenų arterijos trombozė, kepenų ligos dėl venų užakimo;  
Labai reti: kepenų veiklos sutrikimas, tulžies latakų stenozė.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: niežulys, bėrimas, alopecija, spuogai, padidėjęs prakaitavimas;  
Nedažni: dermatitas, jautrumas šviesai;  
Reti: toksinė epidermolizė (Lajelio sindromas);  
Labai reti: Stevenso-Džonsono sindromas.

#### Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija, mėšlungis, kojų, nugaros skausmas;  
Nedažni: sąnarių ligos.

#### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni: inkstų veiklos sutrikimas  
Dažni: inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas, oligurija, inkstų tubulinė nekrozė, toksinė nefropatija, šlapimo pakitimai, šlapimo pūsės ir šlapimtakų pažeidimo simptomai;  
Nedažni: anurija, hemolizinis ureminis sindromas;  
Labai reti: nefropatija, hemoraginis cistitas.

#### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: mėnesinių sutrikimas ir gimdinis kraujavimas.

#### Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: asteninė būseną, karščiavimas, patinimai, skausmas, diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, viršsvoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis;  
Nedažni: dauginiai organų pažeidimai, gripui panaši liga, temperatūros netolerancija, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas, nenormali savijauta, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis, sumažėjęs kūno svoris;  
Reti: troškulys, traukuliai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos;  
Labai reti: padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

#### Sužalojimai ir apsinuodijimai, komplikacijos

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas.

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie perdozavimo atvejus yra nedaug. Aprašyti keletas atsitiktinio perdozavimo atvejų: jų požymiai buvo tremoras, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, infekcinės ligos, dilgėlinė, letargija, padidėjęs kraujo serume azoto, kreatinino, alanino aminotransferazės kiekis.

Jokių specialių priešnuodžių nėra. Vaisto perdozavus, reikia taikyti bendras gyvybę palaikančias priemones, gydyti perdozavimo simptomus.

Dėl didelio molekulinio svorio, blogo tirpumo vandenyje, intensyvaus susijungimo su eritrocitų ir kraujo plazmos baltymais, manoma, kad takrolimas dializės metu iš organizmo nepašalinamas.

Pavieniams pacientams, kuriems buvo nustatyta labai didelė vaisto koncentracija kraujo plazmoje, hemofiltracija ar hemodializė su filtracija veiksmingai padėjo sumažinti toksinę vaisto koncentraciją. Tais atvejais, kai vaisto buvo perdozuota geriant, veiksminga priemonė gali būti skrandžio plovimas, adsorbentų (aktyvintos anglies) vartojimas, jei jie vartojami praėjus nedaug laiko po vaisto išgėrimo.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – makrolidų grupės imunosupresantas, ATC kodas – L04A A05.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Molekuliniu lygiu takrolimo poveikis priklauso nuo jo susijungimo su ląstelės citoplazmos baltymu (FKBP 12), atsakingu už komplekso sankaują ląstelėje. FKBP 12-takrolimo kompleksas specifiniu konkurenciniu būdu susijungia su kalcineurinu ir slopina jo veikimą; dėl to vyksta nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimo T limfocituose slopinimas ir šitaip sulaikoma transkripcija limfocitų genuose.

Takrolimas pasižymi labai stipriu imunosupresiniu veikimu, patvirtintu *in vivo* ir *in vitro* eksperimentuose.

Ypač takrolimas slopina citotoksinių limfocitų, labiausiai atsakingų už transplantato atmetimą, formavimąsi. Takrolimas slopina T limfocitų aktyvinimą ir nuo T helperių priklausančią B limfocitų proliferaciją, taip pat limfocitų (pvz., interleukino 2, interleukino 3 ir  $\gamma$  interferono) susidarymą, interleukino 2 receptoriaus ekspresiją.

#### Paskelbti spaudoje duomenys apie pirminių organų transplantavimo rezultatus

<(Sugalvotas) pavadinimas>, kaip pirminių imunosupresiniu poveikiu pasižymintis vaistas, įtrauktas į patvirtintą gydymo schemą po kasos, plaučių ir žarnų persodinimo. Pagal paskelbtus duomenis apie prospektyvinius tyrimus, takrolimas, kaip priemonė pirminei imunosupresijai, ištirti 175 pacientai po plaučių, 475 po kasos ir 630 po žarnų persodinimo. Apibendrinant, takrolimo saugumas šiuose tyrimuose buvo panašus rezultatams, kurie gauti atliekant plačius tyrimus, kuomet takrolimas vartotas pirminiam gydymui po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo. Didelės apimties tyrimų veiksmingumo rezultatai, esant kiekvienai išvardytai indikacijai, apibendrinti žemiau.

#### Plaučių transplantacija

Išankstinė (tarpinė) naujų multicentrinių tyrimų duomenų analizė vertino 110 pacientų, atliekant takrolimo ir ciklosporino palyginimą 1:1. Gydymas takrolimu pradėtas intravenine 0,01-0,03 mg/kg kūno svorio per parą doze; geriamojo takrolimo dozė buvo 0,05-0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per pirmuosius metus po transplantacijos ūmaus transplantato atmetimo atvejai pacientams, gydytiems takrolimu, palyginti su ciklosporinu, pasitaikė rečiau (11,5% palyginti su 22,6%), taip pat rečiau pasitaikė vėlyvoji atmetimo reakcija, obliteruojančio bronchiolito sindromas (2,86% palyginti su 8,57%). Po vienerių metų gyvi liko 80,8% pacientų, vartojusių takrolimą ir 83% pacientų, vartojusių ciklosporiną (Treede ir bendr., III ICI San Diego, JAV, 2004 m., Abstract 22).

Kitame palyginamajame tyrime 66 pacientai vartojo takrolimą, o 67 – ciklosporiną. Gydymas takrolimu buvo pradėdamas intravenine infuzija 0,025 mg/kg kūno svorio per parą doze, geriamojo takrolimo iš pradžių buvo vartojama 0,15 mg/kg kūno svorio per parą, po to dozė koreguojama tokiu būdu, kad kraujyje takrolimo koncentracija būtų 10-20 ng/ml. Po vienerių metų išgyveno 83% pacientų, gydytų takrolimu ir 71% pacientų, gydytų ciklosporinu, po dvejų metų - atitinkamai 76% ir 66%. Ūmaus transplantato atmetimo reakcija 100 pacientų per dieną buvo retesnė takrolimu gydytų grupėje (0,85 atvejai) negu ciklosporinu gydytų grupėje (1,09 atvejai). Obliteruojantis bronchiolitas pasitaikė 21,7% pacientų takrolimo grupėje, palyginti su 38% pacientų ciklosporino grupėje ( $p=0,025$ ). Žymiai daugiau ciklosporinu gydytų pacientų teko pereiti prie gydymo takrolimu ( $n=13$ ) negu takrolimu gydytų pradėti gydyti ciklosporinu ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan ir bendr., Ann. Thoracic Surgery, 1995,60:580).

Kitame dviejų centrų tyrime 26 pacientų, gydytų takrolimu, grupė palyginta su 24 pacientų, gydytų ciklosporinu, grupe. Gydymas takrolimu pradėtas nuolatine intravenine infuzija 0,05 mg/kg kūno svorio per parą doze arba duodant gerti po 0,1-0,3 mg/kg kūno svorio per parą, kuri vėliau koreguota išlaikant 12-15 ng/ml takrolimo koncentraciją kraujyje. Po vienerių metų takrolimu gydytų grupėje išgyvenamumas buvo 73,1%, o ciklosporinu gydytų grupėje – 79,2%. Ūmaus atmetimo reakcijų po plaučių persodinimo dažniau nebuvo takrolimo grupėje po 6 mėnesių (57,7% palyginti su 45,8%) ir po vienerių metų (50% palyginti su 33,3%) (Treede ir bendr., J. Heart Lung Transplant. 2001, 20:511). Trimis tyrimais nustatytas panašus išgyvenamumo dažnumas. Ūmaus transplantato atmetimo reakcijos dažnumas visuose trijuose tyrimuose buvo mažesnis takrolimo grupėje, viename tyrime takrolimo grupėje žymiai rečiau pasitaikė obliteruojančio bronchiolito sindromas.

#### Kasos transplantacija

Multicentriniame 205 pacientų po kasos-inkstų persodinimo tyrime buvo palyginti gydymo takrolimu (103 pacientai) ir ciklosporinu (102 pacientai) rezultatai. Iš pradžių takrolimo buvo skiriama gerti 0,2 mg/kg kūno svorio per parą dozė, kuri po to buvo koreguojama tokiu būdu, kad vartojant takrolimo jo



koncentraciją kraujyje būtų 8-15 ng/ml penktą dieną, po 6 mėnesių - 5-10 ng/ml. Po kasos persodinimo pacientų, vartojusių takrolimo, po vienerių metų išgyveno žymiai daugiau – 91,3% palyginti su 74,5%, vartojusių ciklosporino ( $p < 0,0005$ ). Po inkstų persodinimo išgyvenamumas buvo panašus abiejose grupėse. 34 pacientams ciklosporinas buvo pakeistas takrolimu, tik 6 pacientams takrolimą reikėjo keiti kitu vaistu (Bechstein ir bendr. Transplantation, 2004, 77: 1221).

#### Žarnų persodinimas

Apie takrolimo vartojimą pirminiam gydymui po žarnų persodinimo paskelbti duomenys iš vieno centro rodo, kad iš 155 pacientų (65 persodintos tik žarnos, 75 – kepenys ir žarnos, 25 – keli vidaus organai) vartojusių takrolimo ir prednizolono po vienerių metų išgyveno 75%, po 5 metų – 54%, po 10 metų – 42%. Pirmaisiais gydymo metais takrolimo iš pradžių buvo skiriama 0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per 11 metų, sukauptiant vis daugiau patyrimo, gydymo rezultatai nuolat gerėjo. Nauji tyrimo ir gydymo metodai, pvz., ankstyvas Epstein-Baro, citomegalijos virusų išaiškinimas, kaulų čiulpų persodinimas, interleukino 2 antagonisto daklizumabo papildomas vartojimas, nedidelė pradinė takrolimo dozė siekiant išlaikyti 10-15 ng/ml koncentraciją kraujyje, visai neseniai pradėtas persodinamo organo spinduliavimas gerino gydymo rezultatus (Abu-Elmagd ir bendr. Ann. Surg., 2001, 234:404).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Nustatyta, kad takrolimas absorbuojamas visame žmogaus virškinimo trakte. Išgėrus <(Sugalvotas) pavadinimas> kapsulių, maksimali takrolimo koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujyje susidaro apytikriai po 1-3 valandų. Kai kurių pacientų organizme takrolimas iš lėto absorbuojamas ilgą laikotarpį, absorbcijos kreivė beveik tiesi. Vidutinis išgerto takrolimo biologinis prieinamumas yra 20-25%.

Davus išgerti takrolimo (dozė - 0,30 mg/kg kūno svorio per parą) pacientams po kepenų persodinimo, <(Sugalvotas) pavadinimas> pusiausvyros koncentracija kraujyje daugumai pacientų susidaro per tris dienas.

Sveikiems asmenims <(Sugalvotas) pavadinimas> 0,5 mg, 1 mg ir 5 mg kietos kapsulės yra bioekvivalentinės, kai skiriamos atitinkamos jų dozės.

Takrolimo absorbcijos greitis ir apimtis didesnė, kai jo vartojama nevalgius. Maistas mažina takrolimo absorbcijos greitį ir apimtį; šis poveikis stipresnis pavalgius riebaus maisto. Maisto, kuriame gausu angliavandenių, šis poveikis silpnesnis.

Po kepenų persodinimo, kai pacientų būklė tampa stabili, išgerto <(Sugalvotas) pavadinimas> biologinis prieinamumas sumažėja, jei jis vartojamas po vidutinio riebumo (sudaro 34% kalorijų) maisto. Tais atvejais aiškiai įrodyta, kad kraujyje sumažėja AUC (27%) ir  $C_{max}$  (50%), padidėja  $t_{max}$  (173%).

Stabilios būklės pacientų po inkstų transplantacijos tyrimais, kai <(Sugalvotas) pavadinimas> buvo duodama iš karto po kontinentinių pusryčių, nustatyta, kad išgerto vaisto biologinis prieinamumas sumažėja. Sumažėja kraujyje AUC (2-12%),  $C_{max}$  (15-38%), padidėja  $t_{max}$  (38-80%).

Tulžies tekėjimo ypatumai <(Sugalvotas) pavadinimas> absorbcijos neveikia, todėl gydyti galima pradėti vaisto geriant.

Nustatyta griežta koreliacija tarp AUC ir vaisto pastovios koncentracijos kraujyje lygio. Todėl vaisto kiekio kraujyje tyrimai yra tinkamas rodiklis sisteminiam poveikiui įvertinti.

### Pasiskirstymas ir eliminacija

Takrolimo pasiskirstymas žmogaus organizme po jo infuzijos į veną yra dvifazis. Sisteminiėje kraujotakoje takrolimas stipriai susijungia su eritrocitais ir tokiu būdu susidaro jo pasiskirstymo santykis tarp viso kraujo tūrio ir plazmos apytikriai 20:1. Kraujo plazmoje takrolimas (>98,8%) susijungia su baltymais, daugiausia su albuminu ir  $\alpha$ -1-rūgščių glikoproteinu.

Takrolimas plačiai pasiskirsto organizme. Pasiskirstymo pusiausvyros koncentracijos tūris kraujo plazmoje apytikriai yra 1300 l (sveikiems asmenims). Tai atitinka vidutinę koncentraciją kraujyje - 47,6 l.

Takrolimo klirensas žemas. Sveikiems asmenims visas klirensas (VK), nustatytas pagal koncentraciją kraujyje, vidutiniškai lygus 2,25 l/val. Suaugusiems pacientams po kepenų, inkstų ir širdies transplantacijos, nustatyti duomenys yra 4,1 l/val., 6,7 l/val., ir 3,9 l/val. atitinkamai. Vaikams recipientams po kepenų persodinimo PK yra apytikriai du kartus didesnis nei po kepenų persodinimo suaugusiems. Manoma, kad didesnis klirensas po transplantacijos esti dėl tokių faktorių, kaip

sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs baltymo kiekis; dėl to padidėja laisvoji takrolimo frakcija arba būna kortikosteroidų indukuotas didesnis metabolizmas.

Takrolimo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir kintantis. Sveikiems asmenims vidutinis pusinės eliminacijos laikas visame kraujyje apytikriai yra 43 valandos. Suaugusiesiems ir vaikams po kepenų persodinimo jis lygus vidutiniškai 11,7 val. ir 12,4 val., palyginti su 15,6 val., nustatytos suaugusiesiems po inkstų persodinimo. Padidėjęs klirensas rodo trumpesnę organų recipientų pusinės eliminacijos laiką.

#### Metabolizmas ir biotransformacija

Takrolimas intensyviai metabolizuojamas kepenyse, pirmiausia veikiant citochromui P450-3A4. Takrolimas taip pat žymiu mastu metabolizuojamas žarnyno sienelėje. Nustatyti keli metabolitai. Tik vieno iš jų imunosupresinis poveikis, panašus takrolimui, nustatytas *in vitro*. Kiti metabolitai pasižymėjo silpnu imunosupresiniu poveikiu arba išvis jo neturėjo. Sisteminėje kraujotakoje aptiktas tik vienas neveiklus metabolitas. Tokiu būdu, takrolimo metabolitai takrolimo farmakologinio aktyvumo nepapildo.

#### Ekskrecija

Sušvirkštus į veną ir davus išgerti žymėto <sup>14</sup>C takrolimo, didžiausia radioaktyviųjų medžiagų dalis išsiskyrė su išmatomis. Apytikriai 2% radiokatyvumo aptikta šlapime, mažiau nei 1% nepakitusio takrolimo rasta išmatose ir šlapime; vadinasi, takrolimas iki išsiskyrimo beveik visiškai metabolizuojamas. Pagrindinis išsiskyrimas vyksta su tulžimi.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Toksiniais kartotinių dozių poveikio tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis (babuinais) nustatyta, kad didžiausias takrolimo toksinis poveikis tenka inkstams ir kasai.

Žiurkių organizme takrolimas sukėlė toksinį poveikį nervų sistemai ir akims. Kai vaisto buvo švirkščiamas į veną triušiams, jiems nustatytas laikinas toksinis poveikis širdžiai.

Embriotoksinis poveikis buvo nustatytas žiurkėms ir triušiams, kai vaisingoms patelėms buvo duodamos dozės, sukeliančios reikšmingą toksinį poveikį. Žiurkių patelėms dauginimosi funkcijos sutrikimai, įskaitant palikuonių atsivedimą, išryškėjo duodant toksines dozes; nustatytas mažesnis jauniklių gimimo svoris, sumažėjęs gyvybingumas ir sutrikęs augimas.

Nustatyta, kad takrolimas neigiamai veikia žiurkių patinų vaisingumą: sumažėja spermatozoidų skaičius ir judrumas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.2 Nesuderinamumas**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.3 Tinkamumo laikas**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.5 Pakuotė ir turinys**

[Pildyti savo šalies kalba]

**6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

*[Žr. I priedą - pildyti savo šalies kalba]*

**8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

## **ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 0,5 mg KAPSULĖS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Gerti.  
Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija: {numeris}

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 0,5 mg KAPSULĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KITA**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**IŠ ALIUMINIO PAGAMINTAS ĮPAKAVIMAS 0,5 mg KAPSULĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg kietos kapsulės

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

Takrolimas

Gerti.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 1 mg KAPSULĖS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Gerti.  
Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija: {numeris}

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 1 mg KAPSULĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg kietos kapsulės

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

Takrolimas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
IŠ ALIUMINIO PAGAMINTAS ĮPAKAVIMAS 1 mg KAPSULĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas  
Gerti.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 5 mg KAPSULĖS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Gerti.  
Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija: {numeris}

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 5 mg KAPSULĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KITA**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
IŠ ALIUMINIO PAGAMINTAS ĮPAKAVIMAS 5 mg KAPSULĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg kietos kapsulės  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas  
Gerti.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 5 mg/ml KONCENTRATAS INFUZINIAM TIRPALUI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*  
Takrolimas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti į veną.  
[Vartojimo būdas pildyti savo šalies kalba]  
Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: {MMMM/mm}  
Atskiedus tinka iki: [Pildyti savo šalies kalba]

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**AMPULĖS ETIKETĖ 5 mg/ml KONCENTRATAS INFUZINIAM TIRPALUI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

*[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]*

Takrolimas

Vartoti į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą prašome perskaityti informacinį lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {MMMM/mm}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija: {numeris}

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**6. KITA**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

## **B. INFORMACINIS LAPELIS**

## INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg kietos kapsulės**

**Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg kietos kapsulės**

**Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg kietos kapsulės**

**[Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba]**

Takrolimas

**Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.**

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Lapelio turinys:**

1. Kas yra <(Sugalvotas) pavadinimas> ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas>
3. Kaip vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas>
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti <(Sugalvotas) pavadinimas>
6. Kita informacija

### **1. KAS YRA <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS> IR NUO KO JIS VARTOJAMAS**

<(Sugalvotas) pavadinimas> priklauso vaistų grupei, kurie vadinami imunosupresantais. Po organo (pvz., kepenų, inkstų, širdies) persodinimo, Jūsų organizmo imuninė sistema bandys atmesti naują organą. <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojamas Jūsų organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti ir tokiu būdu užtikrinti, kad persodintas organas būtų priimtas organizme.

<(Sugalvotas) pavadinimas> dažnai vartojamas derinyje su kitais vaistais, kurie taip pat slopina imuninę sistemą.

<(Sugalvotas) pavadinimas> gali būti skiriamas vartoti jau prasidėjus persodintų kepenų, inksto ar širdies atmetimo reakcijai, taip pat jei ankstesnis gydymas neužtikrino imuninio atsako kontrolės po organų persodinimo.

### **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS>**

**<(Sugalvotas) pavadinimas> vartoti draudžiama:**

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) takrolimui arba bet kuriai pagalbinei <(Sugalvotas) pavadinimas> medžiagai.
- Jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) kuriam nors makrolidų grupės antibiotikui.

**Specialių atsargumo priemonių reikia:**

- Jums reikės vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas> kasdien tiek laiko, kiek bus reikalingas imuniteto slopinimas, apsaugantis nuo persodinto organo atmetimo reakcijos. Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju.
- Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas>, Jūsų gydytojas reguliariai gali nurodyti atlikti tyrimus (kraujo, šlapimo, širdies veiklos, regėjimo, neurologinius mėginius). Tai normalu ir padeda gydytojui nuspręsti, kokia Jums reikalinga tinkamiausia <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė.
- Venkite vartoti vaistažolių preparatus, kuriuose yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), arba kitokias vaistažoles, nes jie gali turėti įtakos vaisto <(Sugalvotas) pavadinimas> veiksmingumui ir

Jums paskirtai vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas> dozei. Jei abejojate, prieš vartodami bet kokias vaistažoles arba kitus vaistus, kreipkitės į gydytoją.

- Jei sutriko Jūsų kepenų veikla arba sirgote liga, kuri galėjo pažeisti Jūsų kepenis, pasakykite apie tai gydytojui, nes tai gali turėti reikšmės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozei, kurią Jūs vartojate.
- Jei viduriuojate ilgiau kaip vieną dieną, pasakykite apie tai gydytojui, nes gali prireikti Jūsų vartojamą <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę koreguoti.
- Įvertinus galimą piktybinių odos pakitimų pavojų, vartojant imunosupresinius vaistus, Jūs turite nešioti tinkamai saugančius drabužius, naudoti kremus su dideliu apsauginiu faktoriumi, kurie sumažina saulės šviesos ar ultravioletinių spindulių poveikį.
- Jeigu Jums reikia skiepytis, prieš tai pasakykite gydytojui. Gydytojas Jums patars, kaip geriausiai reikėtų pasielgti.

### **Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, vaistažoles, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

<(Sugalvotas) pavadinimas> koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos <(Sugalvotas) pavadinimas> ir dėl to gali prireikti padidinti arba sumažinti <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę. Konkrečiai, Jūs turite pasakyti gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote vaistus, kurių sudėtyje yra tokių veikliųjų medžiagų:

- priešgrybelinius vaistus ir antibiotikus, ypač vadinamosios makrolidų grupės antibiotikus, vartojamus infekcinėms ligoms gydyti, pvz., ketokonazolį, flukonazolį, itrakonazolį, vorikonazolį, klotrimazolį, eritromiciną, klaritromiciną, josamiciną ir rifampiciną
- ŽIV proteazių inhibitorius, pvz., ritonavirą
- vaistą opaligei gydyti omeprazolį
- hormoninius preparatus su etinilestradioliu (pvz., geriamuosius kontraceptikus) arba danazolį
- vaistus kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti – nifedipiną, nikardipiną, diltiazemą ir verapamilį
- preparatus, vadinamus statinais, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolino ir trigliceridų kiekiui mažinti
- antiepilepsinius vaistus fenitoiną ir fenobarbitalį
- kortikosteroidus prednizoloną ir metilprednizoloną
- vaistą depresijai gydyti nefazodoną
- jonažolę (*Hypericum perforatum*)

<(Sugalvotas) pavadinimas> negalima vartoti kartu su ciklosporinu.

Kai gydotės <(Sugalvotas) pavadinimas>, Jūsų gydytojas taip pat turi žinoti, jei vartojate kalio kiekį didinančius preparatus arba kalį sulaikančius diuretikus (pvz., amiloridą, triamtereną arba spironolaktoną), kai kuriuos skausmą malšinančius vaistus (vadinamuosius priešūždegiminius vaistus, pvz., ibuprofeną), antikoaguliantus, vaistus cukriniam diabetui gydyti.

Jei kartu su <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojamas ibuprofenas, amfotericinas B, antivirusiniai vaistai (pvz., acikloviras), gali pablogėti inkstų ar nervų sistemos ligų eiga.

### **<(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimas su maistu ir gėrimais**

<(Sugalvotas) pavadinimas> reikia gerti nevalgius arba mažiausiai vieną valandą prieš valgymą, arba praėjus 2-3 valandoms po valgymo. Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia vengti valgyti greipfrutus ar gerti jų sultis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jei planuojate pastoti arba manote, kad pastojote, prieš vartodamos bet kokį vaistą, būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

<(Sugalvotas) pavadinimas> patenka į žindyvės pieną. Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas> žindyti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų jei po <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimo jaučiate svaigulį ar mieguistumą, pablogėja regėjimas. Šie požymiai dažniau pasitaiko, kai <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojamas kartu su alkoholiniais gėrimais.

### **3. KAIP VARTOTI <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS>**

<(Sugalvotas) pavadinimas> visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pradinę vaisto dozę, kuri apsaugos nuo Jums persodinto organo atmetimo, nustatys gydytojas, apskaičiavęs pagal Jūsų kūno svorį. Iš karto po transplantacijos vaisto dozė, atsižvelgiant į persodintą organą, dažniausiai nustatoma tarp šių ribų:

0,075- 0,30 mg/ kg kūno svorio per parą.

Jums reikalinga dozė priklauso nuo bendros savijautos, kitų vartojamų imunosupresinių vaistų. Tinkamai vaisto dozei nustatyti, ir praėjus kuriam laikui jai koreguoti, gydytojas Jums paskirs reguliariai tirti kraują.

Kai Jūsų būklė taps stabilia, gydytojas sumažins <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę. Kiek kapsulių ir kokių dažnumu reikia gerti, pasakys gydytojas.

<(Sugalvotas) pavadinimas> reikia gerti du kartus per dieną, dažniausiai iš ryto ir vakare. Kapsulę reikia nuryti užsigeriant skysčiu (geriausia vandeniu). Nenurykite folijoje esančio sausiklio.

#### **Pavartojus per didelę <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę**

Jei Jūs netyčia išgėrėte <(Sugalvotas) pavadinimas> daugiau negu reikia, kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausios liginės skubios pagalbos skyrių.

#### **Pamiršus pavartoti <(Sugalvotas) pavadinimas>**

Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

Jei pamiršote išgerti <(Sugalvotas) pavadinimas> kapsulių, palaukite, kol ateis laikas kitai dozei gerti ir toliau vartokite nustatyta tvarka.

#### **Nustojus vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas>**

Nustojus vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas> gali padidėti persodinto organo atmetimo reakcijos pavojus. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol Jūsų gydytojas nenurodys tai padaryti.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

<(Sugalvotas) pavadinimas>, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Galimi šalutinio poveikio požymiai išvardyti pagal tokį dažnumo vertinimą:

Labai dažni – pasitaiko daugiau kaip vienam iš 10 pacientų.

Dažni – pasitaiko mažiau kaip vienam iš 10 pacientų, bet daugiau kaip vienam iš 100 pacientų.

Nedažni – pasitaiko mažiau kaip vienam iš 100 pacientų, bet daugiau kaip vienam iš 1000 pacientų.

Reti - pasitaiko mažiau kaip vienam iš 1000 pacientų, bet daugiau kaip vienam iš 10000 pacientų.

Labai reti - pasitaiko mažiau kaip vienam iš 10000 pacientų.

<(Sugalvotas) pavadinimas> sumažina Jūsų organizmo apsaugos mechanizmus siekiant sustabdyti Jums persodinto organo atmetimo reakciją. Dėl to Jūsų organizmas nebe taip gerai priešinsis infekciniam užkratui. Todėl, kad vartojate <(Sugalvotas) pavadinimas> Jūs galite būti imlesnis infekcinėms ligoms.



Dėl imuniteto slopinimo aprašyti įvairūs šalutinio poveikio požymiai, įskaitant alergines ir anafilaksines reakcijas.

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (trombocitų, eritrocitų, leukocitų), padidėjęs leukocitų skaičius, pakitęs eritrocitų skaičius  
Nedažni: krešumo sutrikimai, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius  
Reti: dėl pakitusio krešumo smulkios kraujosruvos odoje

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, cukrinis diabetas, padidėjęs kalio kiekis kraujyje  
Dažni: sumažėjęs magnio, fosforo, kalio, kalcio arba natrio kiekis kraujyje, skysčių sanakaupa, padidėjęs šlapimo rūgšties arba riebalų kiekis kraujyje, apetito stoka, padidėjęs kraujo rūgštingumas, kiti kraujyje esančių elektrolitų apykaitos sutrikimai  
Nedažni: sumažėjęs skysčių kiekis organizme, sumažėjęs baltymų arba gliukozės kiekis, padidėjęs fosforo kiekis kraujyje

#### Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga  
Dažni: baimės pojūtis, sumišimas ir orientacijos sutrikimas, depresija, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos ligos

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: drebėjimas, galvos skausmas  
Dažni: traukuliai, suvokimo sutrikimai, tariamasis jutimas ir jutimo sutrikimai (kartais skausmo jutimas) rankose ir kojose, svaigulys, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos ligos  
Nedažni: koma, kraujosruvos galvos smegenyse, insultas, paralyžius, galvos smegenų liga, kalbos sutrikimai, atminties pakitimas  
Reti: padidėjęs raumenų tonusas  
Labai reti: raumenų silpnumas

#### Akių sutrikimai

Dažni: pablogėjęs regėjimas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, akių ligos  
Nedažni: lęšio drumstis  
Reti: aklumas

#### Ausų sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse  
Nedažni: susilpnėjusi klausa  
Reti: kurtumas

#### Širdies sutrikimai

Dažni: sumažėjusi kraujotaka širdies kraujagyslėse, dažnesnis širdies plakimas  
Nedažni: nereguliarus ritmas, širdies sustojimas, sumažėjęs širdies veiklos pajėgumas, širdies raumens ligos, širdies raumens sustorėjimas, tvinkčiojimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai  
Reti: skysčio sanakaupa apie širdį  
Labai reti: echokardiogramos pakitimai

#### Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs kraujospūdis  
Dažni: kraujosruvos, dalinis arba visiškasis kraujagyslių užsikimšimas, sumažėjęs kraujospūdis  
Nedažni: galūnių giliųjų kraujagyslių trombozė, šokas

#### Kvėpavimo sistemos sutrikimai

Dažni: dusulys, plaučių audinio pakitimai, skystis pleuros ertmėje, ryklės uždegimas, kosulys, gripui panašūs simptomai  
Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma  
Reti: ūminis kvėpavimo sutrikimas

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas  
Dažni: uždegimas arba opos, sukeliančios pilvo skausmą arba viduriavimą, kraujavimą skrandyje, uždegimas arba opos burnoje, skysčio sanakaupa pilve, vėmimas, pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, dujų išėjimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, kiti skrandžio sutrikimai  
Nedažni: žarnų nepraeinamumas, padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, gastroezofaginis refluksas, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas  
Reti: cistų susidarymas kasoje

#### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: kepenų funkcijos ir fermentų kiekio pakitimai, gelta, kepenų audinio pažeidimas, kepenų audinio pakitimai ir kepenų uždegimas  
Reti: kraujotakos sutrikimai kepenyse  
Labai reti: kepenų nepakankamumas, tulžies latako susiaurėjimas

#### Odos sutrikimai

Dažni: niežulys, bėrimas, nuplikimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas  
Nedažni: dermatitas, deginantis saulės šviesos poveikis odai  
Reti: sunki liga su pūšlių susidarymu odoje, burnos gleivinėje, akyse, lyties organų gleivinėse, padidėjęs plaukuotumas

#### Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sąnarių, kojų, nugaros skausmas, mėšlungis  
Nedažni: sąnarių ligos

#### Inkstų ir šlapimo takų lyties organų sutrikimai

Labai dažni: inkstų veiklos sutrikimas  
Dažni: inkstų funkcijos nepakankamumas, sumažėjęs šlapimo susidarymas, sutrikęs arba skausmingas šlapinimasis  
Nedažni: negalėjimas pasišlapinti, moterų lyties organų ligos skausmingos mėnesinės ir sutrikęs kraujavimas mėnesinių metu  
Labai reti: skausmingas šlapinimasis su krauju

#### Bendri organizmo sutrikimai

Dažni: asteninė būseną, karščiavimas, patinimai, skausmas ir diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, viršsvoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis  
Nedažni: dauginiai organų pažeidimai, gripui panaši liga, padidėjęs jautrumas karščiui ir šalčiui, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas ar nenormali savijauta, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis, sumažėjęs kūno svoris  
Reti: troškulys, traukuliai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos  
Labai reti: padidėjęs riebalinio audinio kiekis

#### Jums persodinto organo sutrikimai

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS>**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po {tinkamumo laikui žymėti naudojama santrumpa [Pildyti savo šalies kalba]} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

[Pildyti savo šalies kalba]

## **6. KITA INFORMACIJA**

**<(Sugalvotas) pavadinimas> sudėtyje yra**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**Kaip atrodo <(Sugalvotas) pavadinimas> ir jo pakuotės turinys**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**Registravimo liudijimo turėtojas ir Gamintojas**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**Šis preparatas EEB šalyse užregistruotas tokiais pavadinimais:**

Prograf:

Austrijoje, Kipre, Čekijos Respublikoje, Danijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Ispanijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vengrijoje, Airijoje, Italijoje, Norvegijoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Slovakijoje, Slovėnija, Švedijoje, Didžiojoje Britanijoje.

Prograft:

Belgijoje, Liuksemburge, Olandijoje.

**Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.**

## INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

### Prograf ir asocijuoti pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui [Žr. I priedą - Pildyti savo šalies kalba] Takrolimas

#### **Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.**

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Lapelio turinys:**

1. Kas yra <(Sugalvotas) pavadinimas> ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas>
3. Kaip vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas>
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti <(Sugalvotas) pavadinimas>
6. Kita informacija

#### **1. KAS YRA <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS> IR NUO KO JIS VARTOJAMAS**

<(Sugalvotas) pavadinimas> priklauso vaistų grupei, kurie vadinami imunosupresantais. Po organo (pvz., kepenų, inkstų, širdies) persodinimo, Jūsų organizmo imuninė sistema bandys atmesti naują organą. <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojamas Jūsų organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti ir tokiu būdu užtikrinti, kad persodintas organas būtų priimtas organizme. <(Sugalvotas) pavadinimas> dažnai vartojamas derinyje su kitais vaistais, kurie taip pat slopina imuninę sistemą.

<(Sugalvotas) pavadinimas> gali būti skiriamas vartoti jau prasidėjus persodintų kepenų, inksto ar širdies atmetimo reakcijai, taip pat jei ankstesnis gydymas neužtikrino imuninio atsako kontrolės po organų persodinimo.

#### **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS>**

##### **<(Sugalvotas) pavadinimas> vartoti draudžiama:**

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) takrolimui arba kokiam nors makrolidų grupės antibiotikui.
- Jeigu Jūs alergiškas (jautrus) bet kurei pagalbinei medžiagai <Pildyti savo šalies kalba - ypač polioksietilenu hidrintam ricinos aliejui arba panašioms medžiagoms.>

##### **Specialių atsargumo priemonių reikia:**

- Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas>, Jūsų gydytojas reguliariai gali nurodyti atlikti tyrimus (kraujo, šlapimo, širdies veiklos, regėjimo, neurologinius mėginius). Tai normalu ir padeda gydytojui nuspręsti, kokia Jums reikalinga tinkamiausia <(Sugalvotas) pavadinimas> dozė.
- Venkite vartoti vaistažolių preparatus, kuriuose yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), arba kitokias vaistažoles, nes jie gali turėti įtakos vaisto <(Sugalvotas) pavadinimas> veiksmingumui ir Jums paskirtai vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas> dozei. Jei abejojate, prieš vartodami bet kokias vaistažoles arba kitus vaistus, kreipkitės į gydytoją.
- Jei sutriko Jūsų kepenų veikla arba sirgote liga, kuri galėjo pažeisti Jūsų kepenis, pasakykite apie tai gydytojui, nes tai gali turėti reikšmės <(Sugalvotas) pavadinimas> dozei, kurią Jūs vartojate.

- Jei viduriuojate ilgiau kaip vieną dieną, pasakykite apie tai gydytojui, nes gali prireikti Jūsų vartojamą <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę koreguoti.
- Įvertinus galimą piktybinių odos pakitimų pavojų, vartojant imunosupresinius vaistus, Jūs turite nešioti tinkamai saugančius drabužius, naudoti kremus su dideliu apsauginiu faktoriumi, kurie sumažina saulės šviesos ar ultravioletinių spindulių poveikį.
- Jeigu Jums reikia skiepytis, prieš tai pasakykite gydytojui. Gydytojas Jums patars, kaip geriausiai reikėtų pasielgti.

### **Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, vaistažoles, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

<(Sugalvotas) pavadinimas> koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos <(Sugalvotas) pavadinimas> ir dėl to gali prireikti padidinti arba sumažinti <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę. Konkrečiai, Jūs turite pasakyti gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote preparatus, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- priešgrybelinius vaistus ir antibiotikus, ypač vadinamosios makrolidų grupės antibiotikus, vartojamus infekcinėms ligoms gydyti, pvz., ketokonazolį, flukonazolį, itrakonazolį, vorikonazolį, klotrimazolį, eritromiciną, klaritromiciną, josamiciną ir rifampiciną
- ŽIV proteazių inhibitorius, pvz., ritonavirą
- vaistą opaligei gydyti omeprazolį
- hormoninius preparatus su etinilestradioliu (pvz., geriamuosius kontraceptikus) arba danazolį
- vaistus kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti – nifedipiną, nikardipiną, diltiazemą ir verapamilį
- preparatus, vadinamus statinais, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolino ir trigliceridų kiekiui mažinti
- antiepilepsinius vaistus fenitoiną ir fenobarbitalį
- kortikosteroidus prednizoloną ir metilprednizoloną
- vaistą depresijai gydyti nefazodoną
- jonažolę (*Hypericum perforatum*)

<(Sugalvotas) pavadinimas> negalima vartoti kartu su ciklosporinu.

Kai gydotės <(Sugalvotas) pavadinimas>, Jūsų gydytojas taip pat turi žinoti, jei vartojate kalio kiekį didinančius preparatus arba kalį sulaikančius diuretikus (pvz., amiloridą, triamtereną arba spironolaktoną), kai kuriuos skausmą malšinančius vaistus (vadinamuosius priešūždegiminius vaistus, pvz., ibuprofeną), antikoagulantus, vaistus cukriniam diabetui gydyti.

Jei kartu su <(Sugalvotas) pavadinimas> vartojamas ibuprofenas, amfotericinas B, antivirusiniai vaistai (pvz., acikloviras), gali pablogėti inkstų ar nervų sistemos ligų eiga.

### **<(Sugalvotas) pavadinimas> vartojimas su maistu ir gėrimais**

Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas> reikia vengti valgyti greipfrutus ar gerti jų sultis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jei planuojate pastoti arba manote, kad pastojote, prieš vartodamos bet kokį vaistą, būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

<(Sugalvotas) pavadinimas> patenka į žindyvės pieną. Vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas> žindyti negalima.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines <(Sugalvotas) pavadinimas> medžiagas**

- <(Sugalvotas) pavadinimas> sudėtyje yra polioksietilenu hidrinto ricinų aliejaus, kuris keliems pacientams sukėlė sunkių alerginių reakcijų. Jei Jums tokių problemų iškilo anksčiau, pasakykite apie tai gydytojui.
- Reikia įvertinti tai, kad <(Sugalvotas) pavadinimas> 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui sudėtyje yra alkoholio (638 mg/ml).

### 3. KAIP VARTOTI <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS>

Pradinę vaisto dozę, kuri apsaugos nuo Jums persodinto organo atmetimo, nustatys gydytojas, apskaičiavęs pagal Jūsų kūno svorį. Iš karto po transplantacijos į veną švirksčiama dozė, atsižvelgiant į persodintą organą, dažniausiai nustatoma tarp šių ribų:

0,01- 0,10 mg/ kg kūno svorio per parą.

<(Sugalvotas) pavadinimas> švirksšti į veną galima tik jį atskiedus. Jums bus paskirta 24 valandas trunkanti <(Sugalvotas) pavadinimas> infuziją į veną, bet niekuomet nebus vaisto švirksčiama greitai. <(Sugalvotas) pavadinimas>, jei nesušvirksčiamas tiesiai į veną, gali sukelti nestiprų dirginimą. Gydymas <(Sugalvotas) pavadinimas> neturi tęstis ilgiau kaip 7 dienas. Po to gydytojas paskirs Jums vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas> kapsules.

Jums reikalinga dozė priklauso nuo bendros savijautos, kitų vartojamų imunosupresinių vaistų. Tinkamai vaisto dozei nustatyti, ir praėjus kuriam laikui jai koreguoti, gydytojas Jums paskirs reguliariai tirti kraują.

#### **Pavartojus per didelę <(Sugalvotas) pavadinimas> dozę**

Jei Jums teko <(Sugalvotas) pavadinimas> daugiau negu reikia, Jūsų gydytojas kitą dozę pakoreguos.

#### **Nustojus vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas>**

Nustojus vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas> gali padidėti persodinto organo atmetimo reakcijos pavojus. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol Jūsų gydytojas nenurodys tai padaryti.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

<(Sugalvotas) pavadinimas>, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Galimi šalutinio poveikio požymiai išvardyti pagal tokį dažnumo vertinimą:

Labai dažni – pasitaiko daugiau kaip vienam iš 10 pacientų.

Dažni – pasitaiko mažiau kaip vienam iš 10 pacientų, bet daugiau kaip vienam iš 100 pacientų.

Nedažni – pasitaiko mažiau kaip vienam iš 100 pacientų, bet daugiau kaip vienam iš 1000 pacientų.

Reti - pasitaiko mažiau kaip vienam iš 1000 pacientų, bet daugiau kaip vienam iš 10000 pacientų.

Labai reti - pasitaiko mažiau kaip vienam iš 10000 pacientų.

<(Sugalvotas) pavadinimas> sumažina Jūsų organizmo apsaugos mechanizmus siekiant sustabdyti Jums persodinto organo atmetimo reakciją. Dėl to Jūsų organizmas nebe taip gerai priešinsis infekciniam užkratui. Todėl, kad vartojate <(Sugalvotas) pavadinimas> Jūs galite būti imlesnis infekcinėms ligoms.

Dėl imuniteto slopinimo aprašyti įvairūs šalutinio poveikio požymiai, įskaitant alergines ir anafilaksines reakcijas.

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (trombocitų, eritrocitų, leukocitų), padidėjęs leukocitų skaičius, pakitęs eritrocitų skaičius

Nedažni: krešumo sutrikimai, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius

Reti: dėl pakitusio krešumo smulkios kraujosruvos odoje

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, cukrinis diabetas, padidėjęs kalio kiekis kraujyje

Dažni: sumažėjęs magnio, fosforo, kalio, kalcio arba natrio kiekis kraujyje, skysčių san­kaupa, padidėjęs šlapimo rūgšties arba riebalų kiekis kraujyje, apetito stoka, padidėjęs kraujo rūgštingumas, kiti kraujyje esančių elektrolitų apykaitos sutrikimai  
Nedažni: sumažėjęs skysčių kiekis organizme, sumažėjęs baltymų arba gliukozės kiekis, padidėjęs fosforo kiekis kraujyje

#### Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga  
Dažni: baimės pojūtis, sumišimas ir orientacijos sutrikimas, depresija, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos ligos

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: drebėjimas, galvos skausmas  
Dažni: traukuliai, suvokimo sutrikimai, tariamasis jutimas ir jutimo sutrikimai (kartais skausmo jutimas) rankose ir kojose, svaigulys, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos ligos  
Nedažni: koma, kraujosruvos galvos smegenyse, insultas, paralyžius, galvos smegenų liga, kalbos sutrikimai, atminties pakitimas  
Reti: padidėjęs raumenų tonusas  
Labai reti: raumenų silpnumas

#### Akių sutrikimai

Dažni: pablogėjęs regėjimas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, akių ligos  
Nedažni: lėšio drumstis  
Reti: aklumas

#### Ausų sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse  
Nedažni: susilpnėjusi klausa  
Reti: kurtumas

#### Širdies sutrikimai

Dažni: sumažėjusi kraujotaka širdies kraujagyslėse, dažnesnis širdies plakimas  
Nedažni: nereguliarus ritmas, širdies sustojimas, sumažėjęs širdies veiklos pajėgumas, širdies raumens ligos, širdies raumens sustorėjimas, tvinkčiojimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai  
Reti: skysčio san­kaupa apie širdį  
Labai reti: echokardiogramos pakitimai

#### Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: padidėjęs kraujospūdis  
Dažni: kraujosruvos, dalinis arba visiškas kraujagyslių užsikimšimas, sumažėjęs kraujospūdis  
Nedažni: galūnių giliųjų kraujagyslių trombozė, šokas

#### Kvėpavimo sistemos sutrikimai

Dažni: dusulys, plaučių audinio pakitimai, skystis pleuros ertmėje, ryklės uždegimas, kosulys, gripui panašūs simptomai  
Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma  
Reti: ūminis kvėpavimo sutrikimas

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas  
Dažni: uždegimas arba opos, sukeliančios pilvo skausmą arba viduriavimą, kraujavimą skrandyje, uždegimas arba opos burnoje, skysčio san­kaupa pilve, vėmimas, pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, dujų išėjimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, kiti skrandžio sutrikimai

Nedažni: žarnų nepraeinamumas, padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, gastroezofaginis refluksas, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas  
Reti: cistų susidarymas kasoje

#### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: kepenų funkcijos ir fermentų kiekio pakitimai, gelta, kepenų audinio pažeidimas, kepenų audinio pakitimai ir kepenų uždegimas  
Reti: kraujotakos sutrikimai kepenyse  
Labai reti: kepenų nepakankamumas, tulžies latako susiaurėjimas

#### Odos sutrikimai

Dažni: niežulys, bėrimas, nuplikimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas  
Nedažni: dermatitas, deginantis saulės šviesos poveikis odai  
Reti: sunki liga su pūšlių susidarymu odoje, burnos gleivinėje, akyse, lyties organų gleivinėse, padidėjęs plaukuotumas

#### Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sąnarių, kojų, nugaros skausmas, mėšlungis  
Nedažni: sąnarių ligos

#### Inkstų ir šlapimo takų lyties organų sutrikimai

Labai dažni: inkstų veiklos sutrikimas  
Dažni: inkstų funkcijos nepakankamumas, sumažėjęs šlapimo susidarymas, sutrikęs arba skausmingas šlapinimasis  
Nedažni: negalėjimas pasišlapinti, moterų lyties organų ligos skausmingos mėnesinės ir sutrikęs kraujavimas mėnesinių metu  
Labai reti: skausmingas šlapinimasis su krauju

#### Bendri organizmo sutrikimai

Dažni: asteninė būseną, karščiavimas, patinimai, skausmas ir diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, viršsvoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis  
Nedažni: dauginiai organų pažeidimai, gripui panaši liga, padidėjęs jautrumas karščiui ir šalčiui, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas ar nenormali savijauta, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis, sumažėjęs kūno svoris  
Reti: troškulys, traukuliai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos  
Labai reti: padidėjęs riebalinio audinio kiekis

#### Jums persodinto organo sutrikimai

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI <(SUGALVOTAS) PAVADINIMAS>**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po {tinkamumo laikui žymėti naudojama santrumpa [Pildyti savo šalies kalba]} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

*[Pildyti savo šalies kalba]*

## **6. KITA INFORMACIJA**



**<(Sugalvotas) pavadinimas> sudėtyje yra**

- Veiklioji medžiaga yra takrolimas.
- Pagalbinės medžiagos yra [Pildyti savo šalies kalba].

**Kaip atrodo <(Sugalvotas) pavadinimas> ir jo pakuotės turinys**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**Registravimo liudijimo turėtojas ir Gamintojas**

*[Pildyti savo šalies kalba]*

**Šis preparatas EEB šalyse užregistruotas tokiais pavadinimais:**

Prograf:

Austrijoje, Kipre, Čekijos Respublikoje, Danijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Ispanijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vengrijoje, Airijoje, Italijoje, Norvegijoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Slovakijoje, Slovėnija, Švedijoje, Didžiojoje Britanijoje.

Prograft:

Belgijoje, Liuksemburge, Olandijoje.

**Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM/mm}.**